

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین
دانشکده بهداشت

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد رشته MPH

عنوان

بررسی شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲

استاد راهنما

سرکار خانم دکتر مرجان نصیری اصل

نگارش

دکتر مهسا کاکاوند

بهمن ۹۳

علم تجلی جلال جانان است، همه ی باغستان های با سخاوت، همه ردیف شناسان لیلی سرای موسیقی سوخته ی دل، همه ی فرهاد طینتان میتون پرواز شیرین
صفت، شهادت می دهند که خاطر علم همیشه عاظم و مجنون و مفتون بی مانند محبوب ازل بوده است.

حاصل بهترین سال های عمرم را تقدیم می کنم

به پدرم

که سایه مهربانش سایه سازندگیم می باشد. او که اسوه ی صبر و تحمل بوده و مشکلات مسیر را برایم تسهیل نمود.

به مادرم

منظر پاکتی ما، دریای بی کران فداکاری و عشق، او که وجودم برایش همه رنج است و وجودش برایم همه مهر

به پریای نازنینم

که مهرورزی اش ستودنی است و حضور سبزش همواره مایه امید و دلگرمی من است.

به حمام عزیزم

که وجودش شادی بخش و صفایش مایه آرامش من است

باسپاس فراوان از تمامی کسانی که مرا علم آموختند. خصوصاً اساتید کرامت‌مردم:

سرکار خانم دکتر مرجان نصیری اصل

که در طی این مسیر تنگه گاه من در مواجهه با مشکلات بوده، الطاف بی‌دریشان را هرگز فراموش نخواهم کرد.

جناب آقای دکتر سعید آصف زاده

که در طی این مسیر متحمل زحمات بسیار شده، راهنمایی‌هایشان را هرگز فراموش نخواهم کرد.

باسپاس فراوان از داور کرامت‌مرد جناب آقای دکتر عالی

که منت نهاده و قضاوت این پایان نامه را بر عهده گرفتند.

و با تشکر فراوان از زحمات جناب آقای دکتر صفری، جناب آقای دکتر امام جمعه و جناب آقای دکتر کاریاب

گلکتن بنام و سعیتان بکام و همتان متدام باد.

چکیده

زمینه و هدف:

تداخلات دارویی یک دسته از اشتباهات دارویی قابل پیشگیری می باشند که میتوانند سبب افزایش ریسک بستری شدن، افزایش مدت اقامت بیماران در بیمارستان، افزایش هزینه های درمانی، افزایش مرگ و میر و ... گردند. لذا این مطالعه با هدف تعیین شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی انجام گرفت.

مواد و روش ها:

در مطالعه گذشته نگر و توصیفی مقطعی حاضر، نسخ ۱۴۴ بیمار بستری در بخش مراقبت های ویژه از لحاظ تعداد و نوع تداخلات دارویی و عواملی از جنس، سن، تعداد داروهای تجویز شده، مدت اقامت بیمار، تعداد پزشکان تجویز کننده دارو مورد بررسی قرار گرفت. به منظور شناسایی تداخلات دارویی و طبقه بندی براساس شدت، شروع واکنش، احتمال وقوع تداخل و درجه اهمیت تداخلات از نرم افزار و کتاب دارویی Facts استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری داده ها در نرم افزارهای آماری SPSS نسخه ۲۰ و متناسب با اهداف پژوهش آماره های توصیفی، تی مستقل، آزمون من ویتنی و ضریب پیرسون انجام گرفت.

یافته ها:

از بررسی ۱۳۸۲ دارو، ۶۱۸ تداخل دارویی در ۸۰ نوع یافت شد و به طور کل در ۸۶٪ از بیماران تداخلات دارویی مشاهده شد. تداخلات متوسط، تاخیری، امکان پذیر و با درجه اهمیت ۲ بیشترین درصد تداخلات را به خود اختصاص داده بودند. و متناوب ترین تداخل مربوط به دو داروی فنی توین و رانیتیدین بود. نتایج نشان دهنده رابطه معنا دار بین شیوع تداخلات دارویی با تعداد داروهای تجویزی، مدت اقامت بیمار و تعداد پزشکان تجویز کننده دارو بود.

نتیجه گیری:

با توجه به شیوع بالای تداخلات دارویی در بخش مراقبت های ویژه حاصل از نتایج این مطالعه، توجه ویژه به مسئله تداخلات دارویی، پیشگیری و مدیریت آن، افزایش آگاهی کارکنان درمانی مرتبط ضروری می باشد.

کلید واژه ها:

تداخلات دارویی بالقوه، بخش مراقبت های ویژه، شیوع و الگو

«فهرست مطالب»

عنوان مطالب	صفحه
فصل اول: مقدمه و بیان مسئله	۱
مقدمه، بیان مسئله و اهمیت پژوهش	۲
اهداف و فرضیات	۴
فصل دوم: بررسی متون	۶
۱-۲ مقدمه	۷
۲-۲ مبانی نظری پژوهش	۷
۱-۲-۲ تعاریف	۷
۲-۲-۲ عوامل مؤثر بر بروز تداخلات دارویی	۸
۱-۲-۲-۲ ترتیب تجویز دارو	۸
۲-۲-۲-۲ طول درمان	۸
۳-۲-۲-۲ دوز کافی دارو	۹
۴-۲-۲-۲ شکل دارویی	۹
۵-۲-۲-۲ وضعیت پیشین بیمار	۹
۶-۲-۲-۲ مصرف همزمان چند دارو	۱۰
۷-۲-۲-۲ عدم تعمیم تداخلهای مربوط به یک دارو به سایر داروهای همان گروه	۱۰
۸-۲-۲-۲ تفاوت در پاسخ بیمار	۱۰
۱-۸-۲-۲-۲ سن بیمار	۱۰
۲-۸-۲-۲-۲ عوامل ژنتیکی	۱۰
۳-۸-۲-۲-۲ بیماری	۱۱
۴-۸-۲-۲-۲ مصرف الکل	۱۱
۵-۸-۲-۲-۲ مصرف سیگار	۱۱
۶-۸-۲-۲-۲ تغذیه	۱۱
۷-۸-۲-۲-۲ عوامل محیطی	۱۱

صفحه	عنوان مطالب
۱۱ ۹-۲-۲-۲ محدوده درمانی دارو
۱۲ ۱۰-۲-۲-۲ تشدید عوارض جانبی
۱۲ ۳-۲-۲ تداخلات دارویی مفید و تداخلات دارویی مضر
۱۳ ۴-۲-۲ مکانیسم های تداخلات دارویی
۱۳ ۱-۴-۲-۲ تداخلات دارویی فارماکوکینتیکی
۱۳ ۱-۱-۴-۲-۲ تداخلات وابسته به تغییر در جذب داروها
۱۶ ۲-۱-۴-۲-۲ تداخلات وابسته به توزیع دارو
۱۷ ۳-۱-۴-۲-۲ تداخلات وابسته به متابولیسم دارو
۱۷ ۴-۱-۴-۲-۲ تحریک متابولیسم
۱۸ ۵-۱-۴-۲-۲ مهار متابولیسم
۱۹ ۶-۱-۴-۲-۲ تداخلات وابسته به دفع دارو
۱۹ ۷-۱-۴-۲-۲ تغییر در pH ادرار
۲۰ ۸-۱-۴-۲-۲ تغییر در انتقال فعال دارو
۲۰ ۹-۱-۴-۲-۲ تغییر در جریان خون کلیوی
۲۰ ۱۰-۱-۴-۲-۲ تداخلات وابسته به دفع کبدی دارو
۲۱ ۲-۴-۲-۲ تداخلات دارویی فارماکودینامیکی
۲۲ ۱-۲-۴-۲-۲ مصرف همزمان داروهای دارای اثرات فارماکولوژیک مشابه
۲۲ ۲-۲-۴-۲-۲ مصرف همزمان داروهای دارای اثرات فارماکولوژیک متضاد
۲۳ ۳-۲-۴-۲-۲ توانایی دارو در تغییر سطوح الکترولیت ها
۲۳ ۴-۲-۴-۲-۲ تداخلات فیزیوشیمیایی
۲۳ ۵-۲-۲ طبقه بندی تداخلات دارویی
۲۴ ۱-۵-۲-۲ اهمیت تداخل (significance)
۲۴ ۲-۵-۲-۲ شروع اثر تداخل (Onset)
۲۵ ۳-۵-۲-۲ شدت تداخل (Severity)

صفحه	عنوان مطالب
۲۶	۴-۲-۵-۴ میزان مستند بودن تداخلات (Documentation)
۲۹	۳-۲ مروری مطالعات انجام یافته
۲۹	۱-۳-۲ مطالعات انجام شده در ایران
۲۹	۲-۳-۲ مطالعات انجام شده در جهان
۳۱	فصل سوم: روش پژوهش
۳۲	۱-۳ مقدمه
۳۲	۲-۳ نوع پژوهش
۳۲	۳-۳ جامعه پژوهش
۳۳	۴-۳ روش نمونه گیری و حجم نمونه
۳۳	۵-۳ روش گردآوری داده ها
۳۳	۶-۳ ابزار گردآوری داده ها
۳۴	۷-۳ روش تجزیه و تحلیل داده ها
۳۴	۸-۳ مکان و زمان مطالعه
۳۴	۹-۳ محدودیت های پژوهش
۳۴	۱۰-۳ ملاحظات اخلاقی
۳۵	۱۱-۳ تعریف واژه ها
۳۶	فصل چهارم: یافته ها
۵۳	فصل پنجم: بحث، نتیجه گیری و ارائه پیشنهادات
۵۴	بحث
۶۱	نتیجه گیری
۶۲	پیشنهادهات
۶۳	منابع
۷۱	پیوست ها

«فهرست جداول»

صفحه	عنوان جداول
۲۴	جدول ۱-۲ نحوه ارزش گذاری درجه اهمیت تداخلات دارویی
۳۷	جدول ۱-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک جنس
۳۸	جدول ۲-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک سن
۳۹	جدول ۳-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک مدت بستری
۴۰	جدول ۴-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک تعداد پزشکان تجویز کننده دارو
۴۱	جدول ۵-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک تخصص پزشک معالج
۴۲	جدول ۶-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک نتیجه درمان
۴۳	جدول ۷-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک شیوع تداخل
۴۴	جدول ۸-۴ مقایسه شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک جنس
۴۵	جدول ۹-۴ مقایسه میانگین سن و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU
۴۶	جدول ۱۰-۴ مقایسه شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک نتیجه درمان
۴۷	جدول ۱۱-۴ مقایسه میانگین تعداد داروهای تجویزی و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU
۴۸	جدول ۱۲-۴ مقایسه میانگین مدت بستری و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU
۴۹	جدول ۱۳-۴ مقایسه میانگین تعداد پزشک تجویز کننده دارو و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بخش ICU
۵۰	جدول ۱۳-۴ بررسی رابطه بین متغیرهای مربوط به تداخل دارویی
۵۱	جدول ۱۴-۴ توزیع فراوانی نسبی تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک شدت تداخل
۵۱	جدول ۱۵-۴ توزیع فراوانی نسبی تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک شروع واکنش
۵۱	جدول ۱۶-۴ توزیع فراوانی نسبی تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک احتمال بروز تداخل
۵۱	جدول ۱۷-۴ توزیع فراوانی نسبی تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک درجه اهمیت
۵۲	جدول ۱۸-۴ توزیع الگوی تداخل دارویی در بیماران بستری در بخش ICU

«فهرست شکل ها و نمودارها»

عنوان نمودار	صفحه
نمودار ۴-۱ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک جنس	۳۷
نمودار ۴-۲ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک سن	۳۸
نمودار ۴-۳ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک مدت بستری	۳۹
نمودار ۴-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک تعداد پزشکان تجویز کننده دارو	۴۰
نمودار ۴-۵ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک تخصص پزشک معالج	۴۱
نمودار ۴-۶ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک نتیجه درمان	۴۲
نمودار ۴-۷ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک شیوع تداخل	۴۳
نمودار ۴-۸ مقایسه شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک جنس	۴۴
نمودار ۴-۹ مقایسه میانگین سن و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU	۴۵
نمودار ۴-۱۰ مقایسه شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک نتیجه درمان	۴۶
نمودار ۴-۱۱ مقایسه میانگین تعداد داروهای تجویزی و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU	۴۷
نمودار ۴-۱۲ مقایسه میانگین مدت بستری و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU	۴۸
نمودار ۴-۱۳ مقایسه میانگین تعداد پزشک تجویز کننده دارو و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بخش ICU	۴۹

فصل اول

مقدمه و بیان مسأله

۱- مقدمه

۱-۲ بیان مسئله و اهمیت پژوهش :

داروها از ابزارهای تکنولوژی سلامت می باشند که وجود آنها برای درمان بیماران ضروری است ولیکن داروها علاوه بر اثرات مفید میتوانند منجر به بیماری و یا حتی مرگ نیز شوند. اشتباهات دارویی و عوارض جانبی، اور دوز، وابستگی به دارو، عدم پذیرش و شکست درمان از مشکلات مربوط به داروها می باشند (Moreira reis et al., 2011; Johnson et al., 1995)

اشتباهات دارویی یک مشکل رایج در دنیا می باشد که سبب تحمیل بار اقتصادی زیادی به جامعه می شود (Classeen et al., 2000). اشتباهات دارویی حدوداً سالیانه سبب ۱۰۰۰۰۰ مرگ در امریکا بوده و به عبارتی چهارمین تا ششمین علت مرگ در امریکا می باشد (Philhips et al., 1998; Lazarou., 1998). یک دسته از اشتباهات دارویی تداخلات دارویی می باشد که مهمترین و گسترده ترین منبع خطاهای دارویی است و میتواند سبب افزایش سمیت و یا کاهش کارایی داروها شود (Bista et al., 2006; Bhagavanthual., 2014). ۲۱٪ از کل پذیرش های بیمارستانی مرتبط با داروها و ۲۵٪ از عوارض جانبی مشاهده شده در بیماران مربوط به تداخلات دارویی می باشد (Lepori et al., 1999; Busca et al., 2013). مواجهه با تداخلات دارویی به طور قابل توجهی با افزایش ریسک بستری شدن، افزایش مدت اقامت بیمار در مرکز درمانی، افزایش هزینه های درمان و بالا بردن ریسک مرگ و میر و ... در ارتباط است (El Samia Mohamed et al., 2009; Ernst et al., 2001; Vonocoach, 2009; Moura et al., 2013). ریسک فاکتورهای بسیاری بر روی تداخلات دارویی تاثیرگذار می باشند از قبیل تعداد داروهای مصرفی، طول مدت درمان، سن و شدت بیماری، وجود بیماری های مزمن زمینه ای و ... که شناخت آن ها می تواند کمک کننده باشد (Hammes et al., 2008). بسیاری از ریسک فاکتورها در بین بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه^۱ مشاهده میشود زیرا این بیماران معمولاً شدیداً بدحال^۲ هستند و همزمان تعداد داروهای بیشتری به نسبت سایر بیماران دریافت می کنند و همچنین شرایط فیزیولوژیک خاصی نیز دارند که باعث می شود نیازهای مختلف بدن آنها از جمله نیازهای

¹ Intensive Care Unit

² Critically ill

متابولیک شان با بیماران بستری در سایر بخش های بیمارستانی تفاوت داشته باشد (Kiss et al., 2012). لذا در صورت عدم توجه به نیازها و شرایط جسمانی در این بیماران ممکن است عوارض مختلفی ایجاد گردد که می تواند سبب بدتر شدن پیش آگهی این بیماران و افزایش میزان مرگ و میر در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه شود (Safavi et al., 2007; Rubeiz et al., 1993). کلیه این توجهات به این دلیل صورت می گیرند که بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه سیر بهبودی تسریع شده ای داشته باشند و ترخیص آنها زودتر و هزینه های بیمارستانی و درمانی آنها کاهش یابد (Farber et al., 2005). از آنجایی که اکثر تداخلات دارویی قابل شناسایی و پیشگیری می باشند و با توجه به اهمیت دانش بهتر نسبت به بروز تداخلات دارویی و شناخت داروهایی که بیشترین تناوب را در ایجاد تداخلات دارویی دارا می باشند می تواند در ارزیابی مناسب و حتی المقدور ارائه راهکار جهت پیشگیری از بروز تداخلات دارویی کمک کننده باشد (Joshua et al., 2009; Mabasa et al., 2011; Papadopoulos et al., 2010; Becker et al., 2007). از آنجایی که مطالعه مشابهی در شهر قزوین انجام نشده بود این مطالعه با هدف تعیین شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ انجام گرفت.

۱-۳ اهداف و فرضیات

هدف اصلی

۱. تعیین شیوع تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲
۲. تعیین الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲

اهداف فرعی

۱. تعیین شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ بر اساس سن بیماران
۲. تعیین شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ بر اساس جنسیت بیماران
۳. تعیین شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ بر اساس تعداد داروهای تجویز شده بیماران
۴. تعیین شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ بر اساس مدت بستری بیماران
۵. تعیین شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ بر اساس تعداد پزشکان تجویز کننده دارو

سوالات

۱. شیوع تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ چقدر است؟
۲. الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ چگونه است؟
۳. آیا شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ بر اساس سن بیماران متفاوت است؟
۴. آیا شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ بر اساس جنسیت بیماران متفاوت است؟
۵. آیا شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ بر اساس تعداد داروهای تجویز شده بیماران متفاوت است؟
۶. آیا شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ بر اساس مدت بستری بیماران متفاوت است؟
۷. آیا شیوع و الگوی تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی قزوین در سال ۹۲ بر اساس تعداد پزشکان تجویز کننده دارو متفاوت است؟

فصل دوم

بررسی متون

مقدمه:

ادامه توسعه تولید داروهای جدید و افزایش روز افزون آنها علل الخصوص طی ۴ دهه گذشته مسئله تازه ای را تحت عنوان تداخلات دارویی ایجاد نموده است که خود می تواند سبب بروز مشکلات بسیاری از قبیل افزایش مرگ و میر و عوارض دارویی در بیماران، شکست درمان، افزایش مدت اقامت بیمار در بیمارستان، افزایش هزینه های بیمارستانی و ... گردد. در حال حاضر شناخت اثرات توام داروها بر یکدیگر با توجه به تعدد داروها یکی از مباحث سخت و دشوار برای پزشکان و داروسازان می باشد لذا پرداختن به مسایلی در این رابطه و ارائه راهکارهای جهت پیشگیری و افزایش سطح دانش کلیه کارکنان درمانی مرتبط میتواند در رفع مشکل تاثیر گذار باشد (Hammes et al., 2008).

۲-۲ مبانی نظری پژوهش**۲-۲-۱ تعاریف**

در داروسازی واژه تداخل زمانی بکار می رود که اثرات یک دارو در حضور داروهای دیگر، غذا، آشامیدنی و یا عوامل شیمیایی محیطی تغییر نماید (Baxter, 2014). استفاده توأم یا همزمان چندین دارو برای یک بیمار اغلب برای دستیابی به هدف مورد نظر یا برای درمان بیماری هایی که فرد به طور همزمان به آنها مبتلاست، ضروری است و این امر خود می تواند باعث پیدایش مسئله تداخلات دارو - دارو گردد. نتیجه بالینی این تداخلات می تواند به طور آنتاگونیسم (اثر حاصل از مصرف هر دو دارو کمتر از مجموع اثرات دارو به تنهایی) یا سینرژیسم (اثر حاصل از مصرف هر دو دارو بیشتر از مجموع اثرات دارو به تنهایی) یا ایدیوسنکراتیک (یعنی پاسخ بدست آمده از مصرف همزمان دو دارو در مقایسه با اثرات شناخته شده هر یک از آنها غیر قابل پیش بینی است) تظاهر کند (Tetro, 2014). اگر تداخل باعث افزایش کارایی دارو (در حد غیر معمول) و یا بروز سمیت دارویی شود می تواند نتایج زیانباری را در پی داشته باشد. بطور مثال در بیمارانی که تحت درمان با وارفارین هستند ممکن است از دریافت فنیل بوتازون دچار خونریزی شوند، مگر اینکه دوز وارفارین به تناسب کاهش یابد همچنین مصرف همزمان غذاهای حاوی تیرامین توسط بیماران تحت درمان با داروهای ضد افسردگی مهارکننده منوآمینواکسیداز می تواند به افزایش حاد تهدید کننده فشار خون بیانجامد (Baxter, 2014). کاهش کارایی یک دارو به دلیل تداخل نیز می تواند

مضر باشد. بطور مثال مصرف توأم تتراسایکلین با داروهای آنتی اسید، شکست آنتی بیوتیک درمانی را در پی خواهد داشت (Tetro, 2014).

۲-۲-۲ عوامل مؤثر بر بروز تداخلات دارویی

فاکتورها و عوامل متعددی می تواند شدت بروز تداخلهای دارویی را تحت تأثیر قرار داده، موجب شوند که تظاهرات بالینی مشاهده شده احیاناً با اطلاعات موجود متفاوت و حتی مغایر باشند (Allen, 2012). این عوامل عبارتند از :

۱-۲-۲-۲ ترتیب تجویز دارو

گاهی ترتیب تجویز دارو در بروز تداخل مؤثر است. بطوریکه اگر توالی مصرف دو دارو تغییر کند، نتایج حاصله از تداخل نیز تغییر خواهد کرد. مثلاً اگر بیماری ابتدا تحت درمان با سایمتیدین قرار گرفته و پس از مدتی وارفارین دریافت کند تداخل معنی داری بین دو دارو دیده نمی شود ولی سایمتیدین پس از تثبیت دوز وارفارین تجویز شده، می تواند اثر ضد انعقادی وارفارین را به میزان قابل توجهی افزایش دهد که در این حالت ممکن است نیاز به تعدیل دوز وارفارین داشته باشیم (Tetro, 2014).

۲-۲-۲-۲ طول درمان

بعضی از تداخلات دارویی بلافاصله پس از مصرف توأم داروها بروز می کنند و برخی دیگر جهت ظهور اثر تداخلی نیاز به مصرف توأم طولانی مدت داروها دارند که در یک مطالعه کوتاه مدت قابل بررسی نیستند. مثلاً سمیت ناشی از مصرف توأم لیتیم و کاربامازپین تا چندین روز پس از تجویز قابل مشاهده نیست (Baxter, 2014).

۲-۲-۲-۳ دوز کافی دارو

بسیاری از تداخلات دارویی وابسته به دوز هستند. مثلاً دوز بالای سالیسیلاتها (بیش از ۳ گرم در روز آسپرین) باعث آنتاگونیزه شدن فعالیت اریکوزوریک پروبنسید می شود ولی در دوزهای پایین تداخل دیده نخواهد شد (Tetro, 2014).

۲-۲-۲-۴ شکل دارویی

شکل دارویی تجویز شده نیز در ایجاد یا عدم ایجاد و حتی شدت تداخل مؤثر است. کما اینکه برخی از داروها در فرم خوراکی با داروی دیگر تداخل داشته ولی فرم تزریقی آنها باعث بروز چنین تداخلی نمی شود (Allen, 2012).

۲-۲-۲-۵ وضعیت پیشین بیمار

یکی از عوامل مهمی که می تواند در مشهود نمودن تداخلات دارویی و عوارض نامطلوب آن نقش داشته باشد، وضعیت پیشین بیمار است. دو پارامتر اساسی که در این رابطه قابل توجه هستند عبارتند از : سطح خونی اولیه داروی مورد نظر و پاسخ انفرادی بیمار به القاء یا مهار آنزیمی. اگر سطح خونی اولیه دارو در قسمت فوقانی محدوده درمان باشد، یک کاهش متوسط غلظت خونی دارو در پاسخ به یک القاء کننده آنزیمی می تواند به ایجاد یک سطح خونی جدید و پایین تر که هنوز در محدوده درمانی قرار دارد بیانجامد، در حالیکه حتی یک افزایش ناچیز غلظت خونی در پاسخ به یک مهارکننده آنزیمی می تواند سطح خونی دارو را از محدوده درمانی خارج کرده و به محدوده سمی بکشاند. پاسخهای متغیر افراد به القاء کننده ها یا مهار کننده های آنزیمی بر پیچیدگی این وضع می افزاید (Tetro, 2014).

۲-۲-۲-۶ مصرف همزمان چند دارو

گاهی مصرفی توأم دو دارو تداخل مهمی ایجاد نمی کند ولی تجویز داروی سوم، سبب بروز تداخلات مهم بالینی بین دو داروی اول و دوم می شود. مثلاً گزارش شده است که در حضور پروپیلن گلیکول (IV) مشتقات نیتروگلیسیرین با هپارین تداخل داشته و اثر ضد انعقادی آن را تغییر می دهد (Tetro, 2014).

۲-۲-۲-۷ عدم تعمیم تداخلهای مربوط به یک دارو به سایر داروهای همان گروه

تمام داروهای متعلق به یک دسته دارویی دارای تداخلات مشابه نیستند. مثلاً سایمتیدین که یک مهارکننده آنزیم های میکروزومال کبدی است، متابولیسم دیازپام را کاهش می دهد، اما فاموتیدین که با سایمتیدین در یک گروه دارویی قرار دارد فاقد چنین اثر بر متابولیسم دیازپام است. علاوه بر آن سایمتیدین بر متابولیسم اکسازپام نیز بی اثر است (Hansten et al., 2014).

۲-۲-۲-۸ تفاوت در پاسخ بیمار

مطالعات دقیق انجام شده در زمینه تداخلات دارویی مشخص می کند که بیماران تظاهرات بالینی مربوط به یک رژیم دارویی تداخل دار را با شدت و ضعف متفاوتی نشان می دهند. دلیل وجود این تفاوتها عبارتند از:

۲-۲-۲-۸-۱ سن بیمار

در کودکان و افراد مسن، خطر بروز تداخلات دارویی بیش از سایر گروههای سنی است. در افراد مسن بعلت احتمال وجود بیماریهای مزمن و نیز کاهش عملکرد برخی از اندامها (نظیر کبد و کلیه)، فراوانی و شدت وقوع تداخلات دارویی بیشتر است؛ لذا لازم است درمان در این افراد با دقت و کنترل خاصی انجام شود.

۲-۲-۲-۸-۲ عوامل ژنتیکی

عوامل ژنتیکی نیز در بروز تداخل دارویی موثر می باشند، به طور مثال اثر مهارتی ایزونیازید بر متابولیسم فنی توئین فقط در افرادی دارای اهمیت بالینی است که به صورت ژنتیکی جزء گروه کنداستیله کننده باشند

۲-۲-۲-۸-۳ بیماری

بیماری ها نیز در بروز تداخل دارویی موثر می باشند به طور مثال تداخلات دارویی ناشی از پیوند پروتئینی می تواند در بیمارانی که دچار نارسایی کلیه، بیماریهای شدید کبدی و هایپو آلبومینمی هستند، به نحو چشمگیری بروز نماید. همچنین سمیت شنوایی حاصل از مصرف همزمان آمینوگلیکوزیدها و اسید اتاکرینیک در حضور نارسایی کلیه افزایش می یابد (Allen, 2012).

۲-۲-۲-۸-۴ مصرف الکل

الکل یکی از موادی است که با بسیاری از داروها می تواند تداخل ایجاد نماید به طور مثال در بیماران تحت درمان با داروهایی نظیر سفامندول، سفوپرازون، موکسالاکتام و مترونیدازول، مصرف الکل می تواند به بروز واکنش دی سولفیرام (عدم تحمل حاد الکل) منجر شود (Sepehri et al., 2012).

۲-۲-۲-۸-۵ مصرف سیگار

مصرف سیگار نیز در بروز تداخل دارویی موثر می باشند به طور مثال در افراد سیگاری، به علت افزایش متابولیسم کبدی تتوفیلین، برای دستیابی به غلظت درمانی بایستی دوزهای بالاتری بکار رود (Allen, 2012).

۲-۲-۲-۸-۶ تغذیه

نوع غذای مصرفی می تواند بر جذب داروها (مصرف توأم شیر و تترا سایکلین)، بر فعالیت داروها (تیرامین موجود در غذا و داروهای مهار کننده MAO) و بر دفع داروها (تأثیر غذای پروتئین دار بر pH ادراری) مؤثر باشد (Allen, 2012).

۲-۲-۲-۸-۷ عوامل محیطی

این عوامل می توانند سبب بروز تغییراتی در عملکرد آنزیم های کبدی شوند، مثلاً حشره کش د.د.ت یک القاء کننده آنزیمی قوی است (Allen, 2012).

۲-۲-۲-۹ محدوده درمانی دارو

داروهایی که محدوده درمانی کوچکی داشته و فاصله دوز مؤثر تا دوز سمی آنها باریک است تداخلات دارویی جدی تری را ایجاد می کنند، لذا می بایست در صورت تجویز توأم این داروها با داروهای دیگر سطح سرمی آنها به دقت اندازه گیری شود. از این قبیل داروها می توان به دیگوکسین، فنی توئین و وارفارین اشاره نمود (Tetro, 2014).

۲-۲-۱۰ تشدید عوارض جانبی

هر گاه دو دارو که بر یک ارگان خاص اثر سوء دارند، به صورت توأم تجویز شوند، هر چند که دوز هر یک از آنها به تنهایی برای ایجاد عارضه جدی در عضو مورد نظر کافی نباشد، مصرف توأم آنها می تواند باعث آسیب جدی و گاهی برگشت ناپذیر در عضو مورد نظر شود. مثلاً تجویز همزمان جنتامایسین با فوروزماید، باعث افزایش احتمال آسیب های کلیوی و شنوایی شود (Baxter, 2014).

۲-۲-۳ تداخلات دارویی مفید و تداخلات دارویی مضر

نتیجه برخی از تداخلات دارویی با افزایش اثربخشی یا سمیت داروها به صورت زیان آوری تظاهر می کند، برای مثال داروهایی وجود دارند که می توانند باعث افزایش خطر خونریزی در بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقاد خوراکی گردند که از آن جمله می توان به فنیل بوتازون، سولفین پیرازون، مترونیدازول، دی سولفیرام، آلپورینول، سایمتیدین و آمیودارون اشاره کرد. کاهش در اثر بخشی داروها نیز می تواند زیان آور باشد برای نمونه همان بیمار تحت درمان با وارفارین چنانچه فنوباربیتال نیز مصرف نماید، ممکن است به یک افزایش دوز وارفارین نیاز پیدا کند تا این دارو بتواند اثر ضد انعقادی خود را در حد کافی حفظ نماید. اما برخی از تداخلات دارویی به صورت سودمندی مورد استفاده قرار می گیرند. مثلاً بکارگیری همزمان چند دارو از دسته های دارویی مختلف یک استراتژی بسیار معمول در کنترل فشار خون می باشد. مثال معروف دیگر سولفامتوکسازول می باشد که با تری متوپریم (به صورت کوتریموکسازول)، اثرات ضد میکروبی بیشتری از خود نشان می دهند و یا استفاده از ترکیب سودمند پنی سیلین ها و پروبنسید که باعث افزایش نیمه عمر و نیز اثربخشی پنی سیلین ها می گردد. گاهی نیز مصرف یک دارو با یک داروی دیگر به این دلیل صورت می گیرد که اثرات ناخواسته یکی از آنها توسط دیگری کاهش داده می شود، در این صورت می توان به استفاده از داروهای آنتی کولینرژیک اشاره نمود که برای به حداقل رساندن اثرات دارویی اکستراپیرامیدال داروهای آنتی سایکوتیک، همراه با آنها تجویز می شوند (Baxter, 2014).

۲-۲-۴ مکانیسم های تداخلات دارویی

یک تداخل دارویی محصول مصرف همزمان دو داروی تأثیرپذیر (Object) و داروی تأثیرگذار (Precipitant) است، که اولی دارویی است که اثر آن تغییر می کند و دومی دارویی است که باعث این تغییر می شود. شایان ذکر است که دو داروی تداخل کننده می توانند هر دو Precipitant باشند (مثلاً داروهایی که در اتصال به پروتئین های پلاسمایی با هم رقابت می کنند) و نتیجتاً هر دوی آنها دستخوش تغییرات تداخلی ناشی از یکدیگر شوند (Tetro, 2014).

به طور کلی تداخلات دارویی بر مبنای مکانیسم های آن اغلب به سه دسته تقسیم می شوند :

تداخلات فارماکوکینتیک : که خود شامل تغییر در جذب، توزیع، متابولیسم و دفع داروهاست، که به این تداخلات، تداخلات A.D.M.E^۱ نیز گفته می شود.

تداخلات فارماکودینامیک : شامل ایجاد سینرژیسم (Synergism) و یا آنتاگونیسم (Antagonism) است.

تداخلات فیزیوشیمیایی (Baxter, 2014).

۲-۲-۴-۱ تداخلات دارویی فارماکوکینتیک

تداخلاتی هستند که یک دارو باعث تغییر در سرعت یا مقدار جذب، توزیع یا حذف (متابولیسم یا دفع) داروی دیگر می شود. نتیجه این نوع تداخلات در اغلب موارد به صورت تغییر در یک یا چند پارامتر کینتیک از قبیل حداکثر غلظت سرمی یا سطح زیر منحنی غلظت - زمان، نیمه عمر، مقدار تام داروی دفع شده در ادرار و غیره تظاهر می کند (Tetro, 2014).

عوامل مختلف مؤثر بر بروز تداخلات فارماکوکینتیک

۲-۲-۴-۱-۱ تداخلات وابسته به تغییر در جذب داروها

تداخلاتی که از طریق تغییر در جذب یک دارو توسط داروی دیگر صورت می گیرد اغلب مربوط به داروهایی است که به طریق خوراکی و به منظور جذب سیستمیک بکار می روند از بین این تداخلات تعدادی باعث تغییر در سرعت

¹- Absorption – Distribution – Metabolism – Elimination

جذب و برخی دیگر باعث تغییر در مقدار تام داروی جذب شده می گردند. سرعت جذب در مورد داروهایی اهمیت دارد که به صورت تک دوز و به منظور دستیابی به اثر مورد نظرشان بکار می روند (برای مثال خواب آورها و ضد دردها) ولی در مورد داروهایی که به صورت دوزهای متعدد و طولانی مدت استفاده می شوند، مقدار تام داروی جذب شده اهمیت دارد نه سرعت جذب آنها برای مثال ضد انعقادهای خوراکی (Baxter, 2014; Tetro, 2014).

- عوامل باعث تغییر در جذب داروها

- تغییر در pH محتویات دستگاه گوارش

نظر به اینکه بسیاری از داروها اسید یا بازهای ضعیفی هستند pH محتویات دستگاه گوارش می تواند روی جذب آنها تأثیر گذارد. مشخص شده است که فرم غیر یونیزه یک دارو که از حلالیت در چربی بالایی برخوردار است سریع تر از فرم یونیزه آن جذب می گردد. در اصل داروهای اسیدی در قسمت فوقانی دستگاه گوارش که pH پایین تری دارند بشکل غیر یونیزه می باشد، لذا مصرف دارویی از قبیل آنتی اسید با بالا بردن pH این ناحیه می تواند جذب چنین داروهای اسیدی (مانند آسپرین، کتوکونازول و بیزاکودیل) را به تأخیر انداخته و یا تا حدودی مهار نماید (Tetro, 2014).

- تشکیل کمپلکس و پدیده جذب سطحی (Adsorption)

در این باره می توان به تداخل مشتقات تتراسیکلین و برخی از یونهای فلزی اشاره کرد. تتراسیکلین به یونهای فلزی از قبیل کلسیم، منیزیم، آلومینیوم، آهن در دستگاه گوارش متصل شده و تشکیل کمپلکس هایی می دهد که از قابلیت جذب پایینی برخوردارند (Baxter, 2014).

- تغییر در موتیلیتی (Motility) دستگاه گوارش و سرعت تخلیه معدی

یک داروی مسهل از طریق افزایش موتیلیتی دستگاه گوارش ممکن است باعث افزایش سرعت خروج داروها از داخل دستگاه گوارش گردد. این مسئله بخصوص در مورد داروهایی که جذب آهسته تری داشته و نیازمند زمان بیشتری برای تماس با سطح جذبشان هستند و نیز داروهایی که فقط در قسمت خاصی از دستگاه گوارش جذب می شوند، می تواند به صورت کاهش جذب تظاهر کند. چنین مشکلی با فرمولاسیون های پوشش دار روده ای (enteric-coated) و آهسته رهش (sustained-release) هم ممکن است دیده شود. آنتی کلینرژیک ها، موتیلیتی دستگاه گوارش را کم می کنند و لذا در مواردی با کاهش حرکات پرستالتیک و کند کردن انحلال و

سرعت تخلیه داروها از معده، جذب آنها را به تأخیر می اندازند که در این مورد می توان به تداخل پروپانتلین با استامینوفن اشاره کرد که نتیجه آن به صورت تأخیر در جذب استامینوفن ظاهر می شود. در مواردی دیگر آنتی کلینرژیک ها باعث افزایش جذب دارو می گردند. مثلاً داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای که دارای اثر آنتی کلینرژیک نیز هستند، جذب دارویی دی کومارول را بالا می برند و این کار را احتمالاً از طریق افزایش فرصت زمانی لازم برای انحلال و جذب این داروها انجام می دهند. در مورد متوکلوپرامید نیز با توجه به اثر تحریکی آن روی موتیلیتی دستگاه گوارش، پیش بینی می شود که این دارو روی جذب داروهای دیگری که همزمان با آن مصرف می شوند، اثر بگذارد. البته مدارک موجود که مؤید چنین تداخلاتی باشد، محدود است. داروهای آنتی کلینرژیک باعث خنثی شدن اثرات متوکلوپرامید روی موتیلیتی دستگاه گوارش می شوند (Baxter, 2014).

– تغییر در فعالیت آنزیمهای گوارشی

مخاط دستگاه گوارش انسان دارای آنزیمهایی است که می توانند برخی از داروها را متابولیزه نمایند. مهار یا تحریک این آنزیمها می تواند باعث تغییر در مقدار تام داروی جذب شده گردد. از آن جمله می توان به تداخل فنی توئین – اسید فولیک اشاره کرد. اسید فولیک موجود در مواد غذایی اغلب بصورت پلی گلوتمات می باشد که از قابلیت جذب پایینی برخوردار است ولی آنزیمهای کنژوگه روده ای آن را به صورت قابل جذب تری متابولیزه می نمایند. در بیمارانی که از داروی ضد تشنج فنی توئین استفاده می نمایند گزارشاتی دال بر وقوع آنمی های ناشی از کمبود اسید فولیک ارائه شده است که علت آن را تا حدودی اثر مهاري فنی توئین روی آنزیمهای فوق می دانند (Allen, 2012).

– تغییر در فلور میکروبی دستگاه گوارش

تغییراتی که توسط آنتی بیوتیک ها در فلور میکروبی روده داده می شود می تواند موجب تغییر در پاسخ بالینی بیمار نسبت به یک ترکیب (از جمله برخی داروها) گردد. چرا که تغییر فلور میکروبی روده می تواند متابولیسم، تولید و نیز مقدار جذب برخی از ترکیبات را دستخوش تغییراتی نماید، برای نمونه می توان از تداخل آنتی بیوتیکها با داروهای ضد انعقاد نام برد. گزارش شده است که مصرف همزمان این داروها منجر به افزایش اثر داروهای ضد انعقاد می شود. علت این امر را تغییر در تولید ویتامین K توسط میکروارگانیسم های دستگاه گوارش پیشنهاد کرده اند. البته باید توجه داشته باشیم که اینگونه مشکلات بیشتر با آنتی بیوتیکهای دارای طیف اثر گسترده (مثل تتراسیکلین ها)

دیده می شود. در ضمن اهمیت بالینی آنها نیز بیشتر مربوط به بیمارانی است که میزان ویتامین K دریافتی شان کمتر است (Allen, 2012).

- آسیب مخاط روده و سوء جذب

گزارشاتی وجود دارد که نشان می دهد برخی از داروها از قبیل ملین ها، کلسی سین و کلسیترامین باعث سوء جذب و در نتیجه کاهش جذب ویتامینها و مواد مغذی از دستگاه گوارش می گردند. همچنین نئوماکسین با ایجاد سندرم سوء جذب، سبب اختلال در جذب داروهایی نظیر پنی سیلین و دیگوکسین می شود (Tetro, 2014).

- رقابت در مکانیسم های جذب فعال

داروهایی که آنالوگ طبیعی پورین، پیریمیدین، قندها و آمینواسیدها هستند (مثل لوودوپا، ۶- مرکاپتوپورین و آلفامتیل دوبا) از طریق سیستم انتقال فعال در روده کوچک جذب می شوند، لذا در صورت حضور توأم آنها جذب به صورت رقابتی مهار می گردد. همچنین ممکن است یک دارو آنزیم هایی را که در انتقال فعال داروی دوم مشارکت دارند مهار نماید (مثلاً کلرپرومازین و لوودوپا) (Hansten et al., 2014).

۲-۲-۴-۱-۲ تداخلات وابسته به توزیع دارو

داروها پس از جذب و ورود به گردش خون، در مایعات بیولوژیک بدن توزیع می گردند. برای تعداد زیادی از داروها گیرنده های خاصی وجود دارد. حاصل واکنش بین دارو - گیرنده، منجر به ظهور اثر درمانی می گردد. از طرفی تعداد زیادی از داروها پس از ورود به سیستم گردش خون با پروتئین های پلاسما (نظیر آلبومین) پیوند برقرار کرده که برای هر دارو میزان تمایل جهت برقراری پیوندهای پروتئینی مشخص است و این تمایل سبب می شود که درصدی از دارو به صورت آزاد و درصدی به صورت پیوند با پروتئین ها در بدن وجود داشته باشد. از آنجائیکه فقط داروی آزاد قادر به عبور از غشاهای بیولوژیکی و توزیع در بدن است، بنابراین مهمترین عامل که حجم توزیع دارو را تغییر می دهد، تغییر در مقدار پیوندهای پروتئینی دارو است (Brunton et al., 2011). خطر ناشی از این تداخلات بیشتر در مورد داروهایی است که درصد اتصال پروتئینی بالا (بیش از ۹۰٪) و حجم توزیع ظاهری (VD) کمتری دارند و چون درصد داروی آزاد نسبت به داروی اتصال یافته کمتر است، در صورت جابجایی درصد کمی از داروی اتصال یافته، افزایش قابل ملاحظه ای در فعالیت آن ممکن است ایجاد شود، برای مثال وقتی این درصد اتصال دارو از ۹۹٪ کاهش می یابد، غلظت داروی آزاد و فعال تا ۵ برابر زیاد می شود. در این مورد می توان به

سولفونیل اوره ها (از قبیل تولبوتامید)، ضد انعقادهای خوراکی (مثل وارفارین) و فنی توئین اشاره نمود. برای مثال گزارشاتی وجود دارد که نشان می دهد والپروئیک اسید می تواند در محلهای اتصال پروتئین در پلاسما جایگزین فنی توئین شود و نیز برخی گزارشات دیگر هستند که مؤید مهار متابولیسم فنی توئین توسط والپروئیک اسید است. همچنین مشخص شده که متابولیت اصلی و عمده کلرال هیدرات یعنی تری کلرواستیک اسید به دلیل تمایل بسیار زیادی که برای اتصال به پروتئین دارد، جایگاه های اتصال پروتئینی وارفارین را اشغال نموده و در نتیجه باعث افزایش اثر ضد انعقادی آن می شود (Allen, 2012).

۲-۲-۴-۱-۳ تداخلات وابسته به متابولیسم دارو

متابولیسم داروها ممکن است در سرم، کلیه ها، پوست، روده ها و غیره صورت بگیرد اما مهمترین عضو متابولیسم داروها کبد می باشد که با آنزیم های موجود در غشاهای شبکه آندوپلاسمیک سلولهای خود بنام آنزیمهای میکروزمال این کار را انجام می دهد. یک گروه مهم از این آنزیمها، ایزوآنزیمهای سیتوکروم $p-450$ می باشد که مسئول اکسیداسیون بسیاری از داروها از جمله وارفارین، فنی توئین، کینیدین، تولبوتامید و سیکلوسپورین هستند. متابولیسم داروها ممکن است در اثر مصرف همزمان داروهای دیگر تحریک یا مهار شود که همین امر مبنای تعدادی از تداخلات دارویی می باشد (Tetro, 2014).

۲-۲-۴-۱-۴ تحریک متابولیسم

تعدادی از تداخلات دارویی ناشی از تحریک متابولیسم یک دارو توسط داروی دیگری است که همزمان با هم مصرف می شوند. این پدیده اغلب در اثر افزایش فعالیت آنزیم های کبدی است که در متابولیسم بسیاری از داروها دخالت دارند. افزایش فعالیت آنزیمها نیز احتمالاً نتیجه افزایش سنتز آنهاست که القای آنزیمی (Enzyme Induction) نامیده می شود. بروز این پدیده در مورد داروهایی از قبیل فنوباربیتال، فنی توئین، کاربامازپین، ریفامپین که سبب القای آنزیمی می شوند، بصورتی کاملاً مستند نشان داده شده است. در اثر متابولیسم داروها در اغلب موارد متابولیتهایی بدست می آید که محلول در آب بوده و از فعالیت کمتری برخوردارند و القای آنزیمی نیز باعث تسریع متابولیسم و دفع دارو شده و کاهش اثر فارماکولوژیک آن را در پی دارد. در موارد معدودی داروها به ترکیباتی که پاسخ بیشتری را سبب می شوند، متابولیزه می گردند. البته این افزایش اثر غالباً بدلیل اینکه متابولیتهای فعالتر حاصله سریع تر از ترکیب اولیه از بدن دفع شده و دارای طول اثر کوتاهتری هستند خشی می شوند. از

داروهایی که اثرشان توسط القاء کننده های آنزیمی (مانند فنوباریتال، فنی توئین، کاربامازپین، ریفامپین) تغییر می نماید، می توان از داروهای ضد بارداری خوراکی، کلرامفنیکل، سیکلوسپورین، دیسوپرامید، داکسی سایکلین، گریزئوفلوین، مترونیدازول و کینیدین نام برد (Allen, 2012).

۲-۲-۴-۱-۵ مهار متابولیسم

بطور کلی مهار آنزیمهای متابولیزه کننده دارو باعث کاهش سرعت متابولیسم آن دارو می شود و این امر احتمالاً منجر به افزایش غلظت های سرمی دارو شده و در صورت باریک بودن ضریب درمانی (Therapeutic Index)، سمیت دارویی نیز ممکن است ایجاد شود. مصرف همزمان دو یا چند دارو که مسیر متابولیسم یکسان دارند می تواند با اشباع آنزیمهای مسئول متابولیسم دارو، سبب کاهش سرعت متابولیسم یک یا چند تا از آن داروها بشود. از طرف دیگر برخی داروها ممکن است به سیستم آنزیمی متصل شده و عملکرد آنها را مهار نمایند (Enzyme Inhibitor). برای مثال اتصال سایمتیدین به بعضی از ایزوآنزیمهای سیتوکروم p-450 را می توان نام برد. از لحاظ بالینی مهمترین تداخلات دارویی گزارش شده که با این مکانیسم روی می دهند، مربوط به دو داروی مهار کننده آنزیمی یعنی سایمتیدین و اریترومايسين هستند. از دیگر مهارکننده های آنزیمی می توان به داروهای ایزونیاژید، وراپامیل، کلرامفنیکل، کتوکونازول، آلپورینول، آمیودارون، دی سولفیرام و مهارکننده های منو آمینواکسیداز (MAOIs) اشاره کرد. مرکاپتوپورین و آزاتیوپرین - آلپورینول : آلپورینول با مهار آنزیم گزانتین اکسیداز (X.O) تولید اسید اوریک را پایین آورده که اساس استفاده از آن در بیماری نقرس نیز همین است. علاوه بر این نقش مهمی در متابولیسم داروهای بالقوه سمی در کاپتوپورین و آزاتیوپرین دارد و هنگامی که این آنزیم توسط آلپورینول مهار می شود، اثر داروهای فوق شدیداً بالا می رود. در صورت مصرف همزمان آلپورینول با دوزهای ۶۰۰-۳۰۰ mg/kg با هر یک از این دو دارو توصیه می شود، دوز آزاتیوپرین با مرکاپتوپورین به $\frac{1}{3}$ تا $\frac{1}{4}$ دوز معمول کاهش داده شود. اریترومايسين - تتوفیلین و کاربامازپین - اریترومايسين می تواند متابولیسم کبدی دو داروی تتوفیلین و کاربامازپین را مهار و غلظت های سرمی آنها را به میزان قابل توجهی بالا ببرد و لذا احتمال مسمومیت با این دو دارو، وقتی که همزمان با اریترومايسين مصرف شوند، افزایش می یابد. این مسئله در مورد تتوفیلین بخصوص برای بیمارانی که از دوزهای بالای تتوفیلین استفاده می کنند و یا به دلایلی استعداد بیشتری برای مسمومیت با این دارو دارند، بیشتر اهمیت دارد (Tetro, 2014).

۲-۲-۴-۱-۶ تداخلات وابسته به دفع دارو

اکثر داروها، به استثنای بیهوش کننده های استنشاقی از طریق صفرا و بویژه ادرار از بدن دفع می شوند. خونی که به کلیه ها می رسد، ابتدا وارد شبکه های گلومرولی شده و در آنجا مولکولهای کوچک مانند مولکولهای آب، املاح و برخی داروها، در سوراخهای موجود در غشاهای گلومرولی به داخل لومن توبولها وارد می شوند، ولی سلولهای خونی و مولکولهای درشت تر از قبیل پروتئین های پلاسما در جریان خون باقی می مانند. جریان خون سپس وارد بقیه قسمت های توبولهای کلیوی می گردد که دارای سیستمهای انتقال فعال بوده و از این طریق، داروها و متابولیت های آنها را از خون گرفته و با استفاده از انرژی در مایع فیلترای توبولی ترشح می نمایند. به علاوه سلولهای توبولی دارای سیستمهای انتقال فعال و غیر فعال برای بازجذب داروها نیز هستند. تغییر pH مایعات داخل توبولهای کلیوی، تغییر جریان خون کلیوی و نیز دخالت در سیستمهای انتقال فعال کلیه ها توسط برخی داروها می تواند باعث تغییر در دفع داروهای دیگر (تداخلات دارویی) گردد (Baxter, 2014).

۲-۲-۴-۱-۷ تغییر در pH ادرار

عوامل قلیایی کننده از قبیل بیکربنات سدیم یا عوامل اسیدی کننده از قبیل کلراید آمونیوم سبب تغییراتی در pH ادراری شده و در نتیجه نیمه عمر برخی از داروها را به میزان زیادی تغییر می دهند، این داروها عموماً اسیدهای ضعیف ($pka = 3-7$) یا بازهای ضعیف ($pka = 7-11$) بوده و فرم غیر یونیزه آنهاست که محلول در چربی و قابل جذب می باشد. این داروها معمولاً (بیش از ۲۰٪) از طریق ادرار دفع می شوند (Allen, 2012).

عوامل اسیدی کننده و قلیایی کننده ادرار

در یک مطالعه، که تأثیر تغییرات pH ادرار روی غلظت های سرمی یک نوع سالیسیلات بررسی شده، مشخص گردیده است که وقتی این دارو با یک دوز خاص برای بیمار در pH ادراری تقریباً ۶/۵ تجویز گردیده، غلظت های سرمی ۲۰-۳۰mg درصد میلی لیتر ایجاد کرده است ولی وقتی pH ادراری به ۵/۵ کاهش داده شده غلظت های سرمی دارو با همان دوز قبلی به دو برابر افزایش یافته است. در این مورد خطر ناشی از تداخل بیشتر مربوط به بیمارانی است که سالیسیلات ها را با دوزهای بالاتری استفاده می نمایند. (مثلاً برای آرتریت). در یک مطالعه دیگر، تجویز آنتی اسید هیدروکسید آلومینیم و منیزیم همزمان با آسپرین برای سه کودک مبتلا به تب روماتیسمی، در

همه موارد باعث افزایش pH ادراری شده و غلظت های سرمی سالیسیلات ها را به میزان ۳۰-۷۰ درصد کاهش داده است. اثر یک آنتی اسید روی pH ادرار بستگی به نوع آنتی اسید، دوز مصرفی آن و نیز pH ادرار قبل از مصرف آنتی اسید دارد. اثرات افزایش و کاهش pH ادرار بر روی میزان دفع و باز جذب کلیوی داروهای بازی عکس آن چیزی است که در مورد داروهای اسیدی گفته شد. برای مثال دیده شده است که وقتی pH ادرار به حدود ۸ افزایش می یابد (با استفاده از بی کربنات سدیم) نیمه عمر پلاسمایی پزودوافدرین حدوداً ۲ برابر می شود و وقتی pH ادرار همین شخص با استفاده از کلراید آمونیوم به ۵/۲ کاهش می یابد، نیمه عمر پلاسمایی آن به میزان زیادی کم می شود (Allen, 2012).

۲-۲-۴-۱-۸ تغییر در انتقال فعال دارو

انتقال برخی از ترکیبات آلی اسیدی در کلیه ها از خون به ادرار و بالعکس، به صورت فعال انجام می گیرد. در مواردی بعضی از این عوامل که دارای سیستم انتقال فعال یکسانی هستند، برای دفع از کلیه ها با یکدیگر رقابت می کنند. مثلاً تداخل بین پروبنسید و مشتقات پنی سیلین را می توان نام برد. پروبنسید با مهار ترشح توبولی مشتقات پنی سیلین، سطوح سرمی و نیز طول اثر آنها را افزایش می دهد، این تداخل استفاده درمانی نیز دارد (Baxter, 2014).

۲-۲-۴-۱-۹ تغییر در جریان خون کلیوی

بخشی از جریان خون کلیوی توسط پروستاگلاندین های گشاد کننده عروق که در کلیه ها تولید می شود، صورت می گیرد. چنانچه سنتز این پروستاگلاندینها مهار شود (مثلاً بوسیله ایندومتاسین)، دفع کلیوی لیتیم کاهش یافته و سطوح سرمی آن افزایش می یابد (Baxter, 2014).

۲-۲-۴-۱-۱۰ تداخلات وابسته به دفع کبدی دارو

علاوه بر اینکه کلیه در دفع بسیاری از داروها مؤثر است، کبد نیز یکی از اندامهای دفعی بدن است که متابولیزه کردن دارو و یا ترشح دارو از طریق صفرا، موجبات دفع آن را فراهم می کند. عواملی که بر دفع کبدی داروها اثر می گذارند عبارتند از :

تغییر در جریان خون کبدی

جریان خون کبدی، عامل مهمی است که میزان دفع داروهایی که توسط کبد از خون برداشته می شوند را تعیین می کند. داروهایی چون لیدوکائین و پروپرانولول که به مقدار زیاد توسط کبد از خون برداشت می شوند، از این دسته اند. داروهای مسدود کننده گیرنده β (بتا) باعث کاهش برون ده قلبی شده و جریان خون کبدی را کاهش می دهند، بنابراین نه تنها کلیرانس خود را کاهش داده بلکه بر کلیرانس پلاسمائی سایر داروهایی که همزمان با آنها تجویز شده اند نیز اثر گذارده و آن را کم می کنند. برخی از داروهای تنگ کننده عروق مثل گلوکاگون و ایزوپرنالین، جریان خون کبدی را افزایش داده و در نتیجه میزان دفع لیدوکائین و پروپرانولول را بالا می برند (Baxter, 2014).

اثر بر دفع صفراوی و سیکل روده ای - کبدی

بسیاری از ترکیبات قطبی با وزن مولکولی بالا (در حدود ۴۰۰ دالتون) بطور فعال و بصورت تغییر شکل نیافته یا کنژوگه (با گلوکورونید و گلاتایون) در صفرا ترشح می شوند. این داروها و متابولیت‌هایشان ممکن است جهت ترشح صفراوی و یا کنژوگه شدن با یکدیگر رقابت کرده و در صورت تجویز توأم ایجاد تداخل نمایند. پروبنسید ترشح صفراوی ریفامپین و احتمالاً ایندومتاسین را کاهش می دهد. بعضی از داروهای کنژوگه، توسط باکتریهای موجود در روده هیدرولیز شده و دارو مجدداً در روده جذب می گردد و وارد چرخه روده ای - کبدی شده و نتیجتاً نیمه عمر آن افزایش می یابد. داروهایی مانند نئوماکسین که سبب کاهش میکروبهای روده می شوند می توانند این چرخه را قطع نموده و باعث کاهش سطح خونی دارو شوند. همچنین داروهای جاذب مثل کلستیرامین با جذب دارو روده سبب کاهش نیمه عمر داروهای نظیر دیژیتوکسین که دارای این چرخه هستند می شود (Allen, 2012).

۲-۴-۲-۲ تداخلات دارویی فارماکودینامیکی

اینگونه تداخلات با مصرف همزمان داروهایی دیده می شود که اثرات فارماکولوژیک مشابه یا متضاد داشته باشند، یا اینکه یک دارو حساسیت و یا پاسخ دهی بافت ها را نسبت به داروی دیگر تغییر دهد. تداخلات فارماکودینامیک را

همچون می توان مواردی در نظر گرفت که اثر فارماکولوژیک یک دارو، بدون اینکه غلظت پلاسمایی اش کم یا زیاد شود، توسط داروی دیگر تغییر می کند.

عوامل مختلف مؤثر بر بروز تداخلات فارماکودینامیکی

۲-۲-۴-۱ مصرف همزمان داروهای دارای اثرات فارماکولوژیک مشابه

مصرف همزمان دو دارویی که اثرات فارماکولوژیک مشابهی دارند، می تواند منجر به بروز یک پاسخ اضافی شود. این نوع تداخلات دارویی بسیار شایع بوده و با توجه به مشکلات بالقوه ناشی از آنها نیاز به توجه خاصی دارند. در ذیل به چند مورد از این تداخلات دارویی اشاره می شود (Allen, 2012).

مضعف های سیستم اعصاب مرکزی (CNS)

کاربرد همزمان دو یا چند داروی تضعیف کننده CNS می تواند باعث تشدید ضعف CNS گردد. به هنگام استفاده همزمان از چندین دارو، بایستی تعداد داروهایی که اثر تضعیف کنندگی CNS (مثل مسکن ها، خواب آورها، ضد سایکوتیک ها، ضد افسردگیهای سه حلقه ای، ضد دردها و اغلب آنتی هیستامینها) دارند مشخص و با حداقل دوز ممکن استفاده شوند، خصوصاً در بیماران سالخورده (Allen, 2012).

داروهایی که دارای فعالیت آنتی کلینریژیک هستند

برخی از داروها، با اینکه اثرات فارماکولوژیک اصلی کاملاً متفاوتی دارند ولی همین داروها ممکن است اثرات جانبی یکسانی از خود نشان دهند. به عنوان مثال هر سه داروی کلرپرومازین، تری هگزفنیدیل و آمی تریپتیلین دارای فعالیت آنتی کلینریژیک هستند، مصرف همزمان آنها می تواند باعث تشدید اثرات جانبی آنتی کلینریژیک از قبیل خشکی دهان، تاری دید، احتباس ادرار، یبوست و بالا رفتن فشار داخلی کره چشم گردد (Allen, 2012).

۲-۲-۴-۲ مصرف همزمان داروهای دارای اثرات فارماکولوژیک متضاد

این تداخلات در نتیجه مصرف همزمان داروهایی که اثرات فارماکولوژیک متضادی دارند، ایجاد می شوند. برای مثال داروهای ضد انعقادی خوراکی با مهار رقابتی اثرات ویتامین K رژیم غذایی، باعث طولانی شدن زمان انعقاد خون

می شوند. حال اگر میزان دریافت ویتامین K توسط بیمار افزایش یابد، اثرات داروهای ضد انعقاد خوراکی ممکن است از بین برود و در نتیجه زمان پروترومبین به میزان طبیعی برگردد (Allen, 2012).

۲-۲-۴-۳ توانایی دارو در تغییر سطوح الکترولیت ها

چند تداخل مهم دارویی در نتیجه توانایی برخی از داروها در تغییر غلظت الکترولیت‌هایی مثل سدیم و پتاسیم ایجاد می شود. مثلاً کاهش غلظت پلاسمایی پتاسیم توسط مدرهای تیازیدی باعث افزایش حساسیت عضله قلب (میوکارد) به گلیکوزیدهای دیژیتال می شود (Baxter, 2014).

۲-۲-۴-۴ تداخلات فیزیکیوشیمیایی

هر گاه دو یا چند دارو در اثر اختلاط در یک سرنگ و یا یک مایع تزریقی بی اثر شوند و یا اثرشان کم شود و یا وارد کردن همزمان دو دارو در محلولهای تزریقی منجر به کاهش، یا از بین رفتن اثر درمانی آنها شود، این تداخل را تداخل فیزیکیوشیمیایی گویند. این مکانیسم تداخل در برخی از منابع تحت عنوان غیر فعال شدن دارو (Inactivation) یا ناسازگاری داروها (Incompatibility) ذکر شده اند. مخلوط نمودن داروهای اسیدی و قلیائی نمونه ای از این نوع تداخل است مثلاً اختلاط کاربنی سیلین و جنتامایسین (Tetro, 2014).

۲-۲-۵ طبقه بندی تداخلات دارویی

در بین منابع موجود، تنها منبعی که تداخلات دارویی را از نظر درجه اهمیت، بصورتی قابل استفاده تر طبقه بندی کرده است Drug Interaction Facts می باشد. به همین دلیل در این تحقیق بیشتر از این منبع استفاده شده است، لذا لازم است به نحوه طبقه بندی تداخلات دارویی در این منبع اشاره شود. در طبقه بندی Facts هر یک از تداخلات از چهار جنبه مدنظر قرار گرفته است که عبارتند از : اهمیت تداخل (Significance)، شروع اثر تداخل (Onset)، شدت تداخل (Severity) و میزان مستند بودن تداخل (Documentation)، در زیر به بحث پیرامون هر یک از این ۴ جنبه خواهیم پرداخت (Tetro, 2014).

۲-۵-۱ اهمیت تداخل (significance)

این مورد بیشتر نمایانگر اهمیت بالینی یک تداخل بوده و مربوط به نوع و شدت اثر تداخل و ضرورت مراقبت از بیمار و یا تغییر روش درمانی جهت جلوگیری از عوارض ناشی از تداخل می باشد. از این نظر به هر یک از تداخلات دارویی یکی از اعداد ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ نسبت داده می شود که هر چه عدد مربوطه کوچکتر باشد، نشان دهنده این امر است که آن تداخل از اهمیت بیشتری برخوردار است و به عبارتی مهمترین تداخلات دارویی با عدد ۱ و تداخلاتی که کمترین میزان اهمیت را دارند با عدد ۵ نشان داده شده و تداخلات دیگر که اهمیت حد وسط این دو را دارند با اعداد ۲، ۳ و ۴ نشان داده شده اند. برای ارزش گذاری میزان اهمیت هر یک از تداخلات دارویی مطابق جدول زیر از مفهوم شدت تداخل (Severity) و میزان مستند بودن (Documentation) آن استفاده شده است (Tetro, 2014).

جدول ۱-۲ نحوه ارزش گذاری درجه اهمیت تداخلات دارویی.

درجه اهمیت	شدت تداخل	قابلیت استناد	مثال
۱	قوی متوسط	محتمل، بسیار محتمل یا قطعی	دیگوکسین-کینیدین
۲	متوسط	محتمل، بسیار محتمل یا قطعی	سایمتیدین-پروپرانولول
۳	ضعیف	محتمل، بسیار محتمل یا قطعی	کلردیازپوکساید-سایمتیدین
۴	قوی یا متوسط	ممکن	پروپرانولول-آسپرین
۵	ضعیف	ممکن	سایمتیدین-آنتی اسید
	قوی، متوسط یا ضعیف	نامتحمّل	پروپرانولول-فوروزماید

۲-۵-۲ شروع اثر تداخل (Onset)

این مفهوم نشان دهنده این است که آثار بالینی حاصل از تداخل دارویی با چه سرعتی نمایان شده است و میزان فوریت مقابله با عوارض ناشی از آن چقدر است. در این مورد تداخلات را به دو دسته سریع (Rapid) و تأخیری (Delayed) تقسیم می نمایند (Tetro, 2014).

تداخلات با شروع اثر سریع (Rapid)

بروز اثرات اینگونه تداخلات، در عرض ۲۴ ساعت بعد از تجویز داروها ظاهر شده و اقدامات لازم برای جلوگیری از بروز آنها بایستی با فوریت انجام گیرد. مثل تداخل دو داروی پروپرانولول و کینیدین (Tetro, 2014).

تداخلات با شروع اثر تأخیری (Delayed)

اثرات بالینی اینگونه تداخلات، مادامی که داروهای تداخل چندین روز یا هفته با هم مصرف نشوند، ظاهر نمی شود و برای مقابله با آنها نیازی به اقدامات فوری نیست. در این مورد می توان به تداخل دیگوکسین و کینیدین اشاره کرد (Tetro, 2014).

۲-۲-۵-۳ شدت تداخل (Severity)

میزان شدت بالقوه تداخلات دارویی که به سه دسته قوی، متوسط و ضعیف تقسیم شده اند در ارزیابی نسبت سود به زیان آلترناتیوهای درمانی بسیار مفید است. آثار سوء و منفی بسیاری از تداخلات دارویی با تنظیم صحیح دوزاژ و یا اصلاح طریقه مصرف، قابل پیشگیری است (Tetro, 2014).

تداخلات قوی (Major)

این دسته از تداخلات، تهدید کننده حیات بیمار بوده و قادر به ایجاد آسیب های دائمی در آنها هستند (بالقوه). مثلاً تداخل دو داروی ایزونیازید و ریفامپین بدلیل سمیت آنها روی کبد، البته بایستی توجه شود که مصرف توأم این دو دارو در درمان بیماری سل بسیار معمول و مفید بوده و صرفاً بواسطه تداخلشان نبایستی از مصرف توأم آنها اجتناب شود ولی چنین بیمارانی از نظر آسیب احتمالی کبدی بایستی کاملاً تحت مراقبت باشند (Tetro, 2014).

تداخلات متوسط (Moderate)

اینگونه تداخلات، می تواند باعث بدتر شدن وضعیت بالینی بیمار گردد و لذا بکارگیری درمان های دیگر، بستری شدن طولانی بیمار یا طولانی شدن مدت اقامت در بیمارستان ممکن است ضرورت یابد. تداخل دو داروی کاربامازپین و دیلتیازم که می تواند منجر به مسمومیت با کاربامازپین گردد، در این دسته از تداخلات قرار می گیرد (Tetro, 2014).

تداخلات ضعیف (Minor)

اثرات ناشی از این تداخلات اندک بوده و ممکن است باعث ناراحتی مختصر در بیمار شده و یا در حدی غیر قابل توجه باشد ولی در نتیجه درمان اثر قابل ملاحظه ای ایجاد نمی کند و معمولاً درمان دیگری نیز طلب نمی کند. در این مورد می توان به تداخل استامینوفن و آنتی کلینرژیکهایی مثل هیوسین یا کلیدینیوم اشاره کرد که منجر به تأخیر در شروع اثر استامینوفن یا کاهش اندکی در اثر آن می گردد ولی در نهایت تغییر قابل توجهی در اثر فارماکولوژیک و درمانی آن ایجاد نمی کند (Tetro, 2014).

۲-۵-۴ میزان مستند بودن تداخلات (Documentation)

طبقه بندی تداخلات بر این اساس، نشان دهنده درجه اطمینانی است که نسبت به وقوع یک تداخل و در نتیجه تغییر در پاسخ بالینی ناشی از آن وجود دارد. این مفهوم بیانگر ارزیابی اولیه تدوین کننده منبع Drug Interaction Facts از منابع اولیه دال بر وقوع بالینی یک تداخل می باشد. البته باید توجه داشت که عوامل متعددی وجود دارند که در وقوع یا عدم وقوع یک تداخل بسیار مستند، در یک بیمار خاص، تأثیر می گذارند. میزان شیوع یا فراوانی یک تداخل، از روی میزان مستند بودن آن مشخص نمی شود و در ضمن شدت بالقوه یک تداخل نیز، مستقل از این مسئله است. تداخل دارویی بر این اساس به پنج دسته تقسیم می شوند: تداخلات قطعی (Established)، تداخلات بسیار محتمل (Probable or very likely)، تداخلات محتمل (Suspected)، تداخلات ممکن (Possible) و تداخلات نامحتمل (Unlikely) (Tetro, 2014).

تداخلات قطعی (Established)

بر اساس مطالعاتی که بخوبی کنترل شده، وقوع چنین تداخلاتی به اثبات رسیده است. این تداخلات به یکی از دو صورت زیر در چنین مطالعاتی که بر روی انسان صورت گرفته است تظاهر نموده:

تغییر در اثر فارماکولوژیک دارو.

تداخل فارماکوکینتیک که بر اساس شدت تغییرات کینتیک، یک تغییر در پاسخ فارماکولوژیک دارو قابل پیش بینی بوده که توسط مشاهدات بالینی نیز تأیید شده است، در این مورد می توان به تداخل دیگوکسین و کینیدین اشاره کرد (Tetro, 2014).

تداخلات بسیار محتمل (Probable or very likely)

وقوع این تداخلات بسیار محتمل بوده ولی از نظر بالینی به اثبات نرسیده اند، در این مورد یکی از دو حالت زیر دیده شده است :

در مطالعات بخوبی کنترل شده، به صورت یک تداخل فارماکوکینتیک تظاهر کرده که بر اساس دامنه تغییرات کینتیک و رابطه شناخته شده بین سطح پلاسمایی و پاسخ دارو، وقوع یک تغییر در پاسخ فارماکولوژیک دارو به احتمال زیادی پیش بینی شده است.

مواردی نیز وجود داشته که وجود تداخل بین دو دارو، در مطالعات کنترل نشده و گزارشات موردی متعدد، نشان داده شده ولی با توجه به اینکه در این موارد انجام مطالعات کنترل شده بر روی انسان عملی نیست، به کمک مطالعاتی که بر روی حیوانات و به شکل کنترل شده صورت گرفته صحت شان تأیید گردیده است (Tetro, 2014).

تداخلات محتمل (Suspected)

این تداخلات ممکن است اتفاق بیفتند ولی برای تأیید، نیاز به مطالعات بیشتری دارند. داده های کم و بیش خوبی در این مورد وجود دارد.

۱- در مطالعات بخوبی کنترل شده، وجود تداخل فارماکوکینتیک مشاهده شده است و بر اساس دامنه تغییرات، احتمال تغییر در پاسخ فارماکولوژیک نیز داده می شود ولی با توجه به اینکه وجود رابطه مشخصی بین سطح پلاسمایی و پاسخ دارو به اثبات نرسیده است در این مورد نمی توان با قاطعیت استنتاج نمود.

۲- مطالعات کنترل نشده بالینی یا گزارشات موردی متعددی نیز وجود دارد که دال بر یک تغییر در پاسخ فارماکولوژیک دارو است (Tetro, 2014).

تداخلات ممکن (Possible)

در مورد این تداخلات، داده های موجود بسیار محدود هستند، با این وجود امکان بروزشان وجود دارد.

۱- تداخل بصورت فارماکوکینتیک بروز کرده است ولی دامنه تغییرات در حدی نبوده که احتمال وقوع تغییری در پاسخ به دارو را بتوان پیش بینی کرد.

۲- با توجه به شواهد و مدارک موجود نمی توان اظهار نظر کرد که تداخل روی خواهد داد یا نه.

۳- داده های محدودی دال بر تغییر در پاسخ فارماکولوژیک وجود دارد (Tetro, 2014).

تداخلات نامحتمل (Unlikely)

- ۴- اینها تداخلات مشکوکی هستند که هیچ دلیل و مدرک خوبی مبنی بر وقوع یک اثر بالینی تغییر یافته در اثر آنها، در دسترس نیست.
- ۵- در مواردی که اینگونه تداخلات، به صورت فارماکوکینتیک تظاهر کرده، شدت کینتیک در حدی نبوده که بتوان بر اساس آنها، احتمال بروز یک تغییر در پاسخ فارماکولوژیک را داد.
- ۶- شواهد و مدارک دال بر وقوع تداخل، بسیار ضعیف بوده است.
- ۷- علیرغم گزارشاتی که در مورد تداخل وجود داشته، مطالعات بخوبی کنترل شده، بروز اثرات بالینی آنها را رد کرده است (Tetro, 2014).

۲-۳-۳ مروری مطالعات انجام یافته

۲-۳-۱ مطالعات انجام شده در ایران

در مطالعه ای که توسط رفیعی و همکاران در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان شهید باهنر کرمان انجام شده است و نتایج آن در سال ۲۰۱۲ منتشر گردید از بین ۲۰۹۱ داروی تجویز شده ۷۲۶ مورد تداخلات دارویی ثبت شده است و الگوی بیشترین تداخلات به صورت متوسط، تاخیری و امکان پذیر بوده است (Rafiei et al., 2012). مطالعه نظری و همکاران که در دانشگاه شهید بهشتی انجام شده است و نتایج آن در سال ۲۰۰۶ منتشر گردیده است از مجموع ۵۶۷ نسخه بررسی شده ۴۱۳ تداخل دارویی در ۶۴ نوع گزارش شده است و بیشترین تداخل مربوط به دو داروی سیپروفلوکساسین و سوکرافیت بوده است (Nazari et al., 2006). مطالعه حاجبی و همکاران که در دانشگاه شهید بهشتی انجام شده است و نتایج آن در سال ۲۰۰۲ منتشر شده است از مجموع ۳۸۰ نسخه بررسی شده ۳۴۲ تداخل دارویی در ۵۸ نوع گزارش شده است و الگوی بیشترین تداخلات به صورت تاخیری، متوسط و ممکن بوده است (Hajebi et al., 2002).

۲-۳-۲ مطالعات انجام شده در جهان

در مطالعه ای که Uijtendaal و همکاران در هلند انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۴ منتشر گردید، از بین بیش از ۳۵ هزار داروی تجویز شده برای بیماران بستری در ICU، ۸/۱ درصد از آنها دچار تداخلات دارویی بالقوه بودند که ۱/۷ درصد از آنها به صورت بالفعل درآمد بودند. هایپوگلیسمی و اختلالات الکترولیتی مهمترین عوارض ناشی از تداخلات دارویی بودند (Uijtendaal et al., 2014). مطالعه عسکری و همکاران باز هم در کشور هلند البته در سال ۲۰۱۳ با بررسی نزدیک به ۱۰ هزار مورد بستری در ICU نشان دادند که ۴۰/۳ درصد از آنها عوارض دارویی بالقوه داشتند. البته تنها ۱۱ درصد از موارد شدید بوده و احتمال مرگ داشتند (Askari et al., 2013). در مطالعه ای که Caribe و همکاران در اسپانیا انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۳ منتشر گردید، با بررسی ۸۶ بیمار بستری در ICU به دلیل Sepsis مشاهده گردید که ۸۰ درصد از آنها دچار تداخلات دارویی بالقوه بودند و نزدیک به دو مورد تداخل دارویی برای هر بیمار مشاهده گردید (Caribe et al., 2013).

مطالعه Reis و همکاران در برزیل در سال ۲۰۱۱ با بررسی ۲۹۹ بیمار بستری در ICU نشان داد که در ۷۰ درصد از آنها داروهای تجویزی دارای تداخلات دارویی بالقوه بودند که عمدتاً به صورت موارد متوسط و شدید بودند و در مورد داروهای قلبی احتمال وقوع آنها بیشتر بود (Moreira Reis et al., 2011). در مطالعه Moura و همکاران در برزیل که نتایج آن در سال ۲۰۱۱ منتشر گردید، ۲۳۶ بیمار بستری در ICU مورد بستری قرار گرفتند و مشاهده گردید که مهمترین عامل دخیل در افزایش احتمال تداخلات دارویی بالقوه، مدت طولانی تر بستری بودن در ICU بود (Moura et al., 2011). مطالعه ای که Plaza و همکاران در شیلی انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۰ منتشر گردید، ۳۵ بیمار بستری در ICU را مورد بررسی قرار داد و نشان داد که ۷۶ مورد تداخلات دارویی بالقوه ثبت گردید که به ویژه در مورد داروهایی مانند میدازولام، فنتانیل و پروپوفول بارزتر از سایر داروهای تجویزی بود (Plaza et al., 2010). مطالعه ای که Sierra و همکاران در اسپانیا انجام دادند و نتایج آن در سال ۱۹۹۷ منتشر گردید، با بررسی بیماران بستری در ICU نشان داد که ۱۰۲ مورد تداخل دارویی بالقوه وجود داشت که برابر با ۴۴/۳ درصد از بیماران بود که تنها در ۶/۴ درصد از بیماران به صورت بالفعل مشاهده می شد و در کل تداخلات دارویی با سن و مدت بستری بیماران در ICU ارتباط آماری معناداری را نشان می داد (Sierra et al., 1997).

فصل سوم

روش پژوهش

۳-۱ مقدمه :

در این فصل، مشخصات و طراحی پژوهش و نحوه انجام آن به طور مفصل ارائه می گردد و در مورد روش های آماری نیز توضیحاتی ارائه می گردد.

بیمارستان زکریای رازی قزوین بزرگترین بیمارستان جنرال استان قزوین می باشد که از لحاظ موقعیت جغرافیایی در قسمت شمال شهر قرار دارد که در سال ۱۳۷۴ به صورت غیر رسمی و در خرداد ماه سال ۱۳۷۵ توسط ریاست جمهوری وقت به صورت رسمی افتتاح گردید. مساحت آن بالغ بر ۷۸۰۰۰ متر مربع می باشد و زیر بنای آن ۲۸۰۰۰ متر مربع است و تعداد تخت های ثابت ۲۵۶ تخت و تعداد تخت های فعال این بیمارستان هم اکنون ۲۱۹ تخت می باشد. این بیمارستان مشتمل بر دو طبقه می باشد شامل بخش های بستری (جراحی مغز و اعصاب، جراحی چشم، جراحی گوش و حلق و بینی، جراحی ارتوپدی، جراحی عمومی، جراحی زنان و زایمان، بلوک زایمان، ICU، CCU، قلب، داخلی، اطفال و نوزادان، اورژانس)، آندوسکوپی، تست ورزش، آزمایشگاه، رادیولوژی و سی تی اسکن، داروخانه های بستری و سرپایی، فیزیوتراپی، درمانگاه های تخصصی، واحدهای اداری مالی و پشتیبانی می باشد. ICU بیمارستان دارای ۶ تخت می باشد. ضریب اشغال تخت در سال ۹۲، ۹۶/۳۴ درصد و تعداد بیماران ۹۲، ۲۶۲ نفر بوده است.

۳-۲ نوع پژوهش :

این پژوهش گذشته نگر و مشاهده ای از نوع مقطعی توصیفی می باشد.

۳-۳-جامعه پژوهش :

بیماران بستری در ICU بیمارستان رازی قزوین در سال ۱۳۹۲. معیارهای ورود شامل بستری بودن در ICU و کامل بودن پرونده بیماران بوده و تنها معیار خروج از مطالعه نیز ناقص بودن پرونده بیماران می باشد.

۳-۴ روش نمونه گیری و حجم نمونه :

بر اساس فرمول زیر و با در نظر گرفتن آلفا (خطای اول مطالعه) به میزان ۰/۰۵، d (دقت) ۰/۰۸ و نیز P (میزان فراوانی تداخلات دارویی بالقوه در بیماران بستری در ICU در مطالعات قبلی) به میزان ۰/۴ (با توجه اینکه شیوع تداخلات دارویی در اکثر منابع بین ۴۰ تا ۹۰ درصد در بین بیماران بستری در ICU، گزارش شده است انتخاب گردید)، ۱۴۴ نفر با روش نمونه گیری در دسترس وارد مطالعه شدند.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2})^2 p(1-p)}{d^2}$$

فرمول ۳-۱

۳-۵ روش گردآوری داده ها :

به صورت کتابخانه ای، پرونده ۱۴۴ بیمار به صورت تصادفی انتخاب شد و کلیه اطلاعات استخراج گردید.

۳-۶ ابزار گردآوری داده ها :

فرم های جمع آوری داده ها طراحی شد.

فرم شماره ۱، فرم جمع آوری اطلاعات بیماران ICU در دو بخش بخش ۱ شامل اطلاعات شماره پذیرش، شماره پرونده، جنس، سن، تاریخ بستری در ICU، مدت اقامت بیمار در ICU، علت بستری، تعداد پزشکان تجویز کننده دارو، تخصص پزشکان تجویز کننده دارو و نتیجه درمان بود. و بخش ۲ شامل اطلاعات مربوط به داروها از قبیل نام دارو، شکل دارو، دوز دارو، میزان مصرف دارو، روش مصرف دارو، تاریخ شروع و قطع دارو می باشد. فرم شماره ۲، فرم تداخلات دارویی : که شامل اطلاعات تداخلات دارویی از قبیل نام زوج داروهایی که با یکدیگر تداخل دارند، شدت تداخل، شروع واکنش، احتمال بروز تداخل و درجه اهمیت تداخل دارویی می باشد.

به منظور تعیین چگونگی تداخلات دارویی برای هر بیمار از نرم افزار و کتاب مرجع تداخلات دارویی Facts استفاده شد. در این مرجع تداخلات از نظر چگونگی آغاز (سریع یا تاخیری)، شدت تداخل (خفیف، متوسط و شدید) و احتمال وقوع (اثبات شده، بسیار محتمل، محتمل، ممکن و بعید) برای هر دارو به صورت جداگانه مشخص شده است. داروهایی که در این کتاب و نرم افزار موجود نبود بدون تداخل در نظر گرفته شد. همچنین مکمل های تغذیه ای، سرم ها، الکترولیت ها و برخی ویتامین ها مورد بررسی قرار نمی گرفت.

۳-۷ روش تجزیه و تحلیل داده ها :

آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ انجام شد و برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی فراوانی و درصد فراوانی ثبت شد. آزمونهای آماری مورد استفاده شامل کای اسکوار و فیشر و تی مستقل برای آنالیز Univariate و سطح معناداری ۰/۰۵ محسوب گردید.

۳-۸ مکان و زمان مطالعه :

مکان مطالعه ICU بیمارستان رازی قزوین و زمان مطالعه از ابتدا تا انتهای سال ۱۳۹۲ بود.

۳-۹ محدودیت های پژوهش :

ناقص بودن برخی از پرونده ها که از مطالعه خارج شدند.

۳-۱۰ ملاحظات اخلاقی :

اسرار بیماران مورد بررسی و نام پزشکان تجویز کننده دارو افشا نگردید.

۳-۱۱ تعریف واژه ها :

تداخلات دارویی بالقوه:

در داروسازی واژه تداخل دارویی زمانی بکار می رود که اثرات یک دارو در حضور داروهای دیگر، غذا، آشامیدنی و یا عوامل شیمیایی محیطی تغییر نماید (Bexter et al., 2014).

بخش مراقبتهای ویژه :

بخشی که بیماران با شرایط Critical مانند کاهش سطح هوشیاری در آن بستری می شوند (Uijtendaal et al., 2014).

فصل چهارم

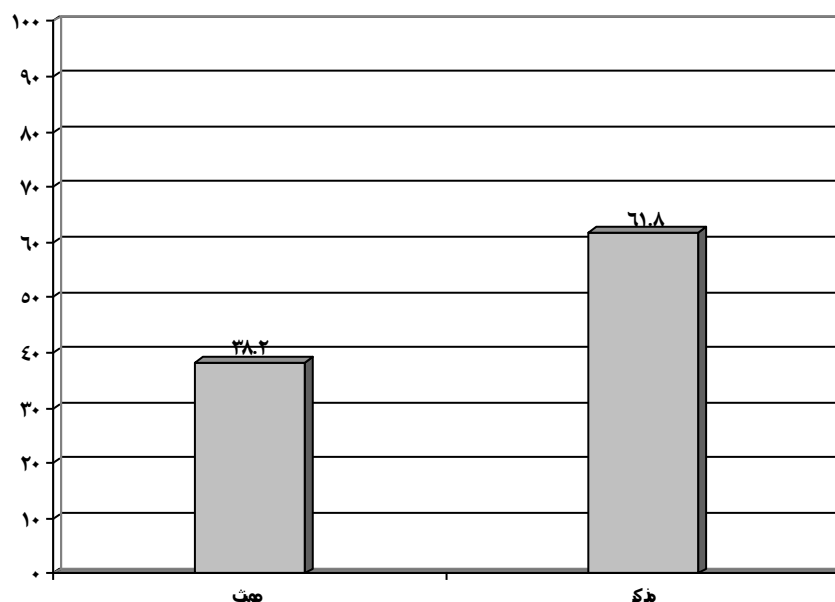
یافته ها

نمونه های مورد بررسی پرونده های ۱۴۴ بیمار بستری در بخش ICU بیمارستان رازی قزوین در سال ۱۳۹۲ می باشد ، اطلاعات شامل سن، جنس، مدت زمان بستری، تعداد داروهای تجویزی، تعداد پزشکان تجویز کننده، تعداد موارد تداخلات دارویی بالقوه و از پرونده ها استخراج گردیده و با نرم افزار آماری SPSS وارد کامپیوتر شد. نتایج به شرح زیر گزارش می گردد:

جدول ۱-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک جنس

جنس	تعداد	درصد
مونث	۵۵	۳۸/۲
مذکر	۸۹	۶۱/۸
کل	۱۴۴	۱۰۰

از جدول فوق نتیجه می گیریم بیشتر بیماران بستری در بخش ICU در سال ۹۲ مذکر می باشند.

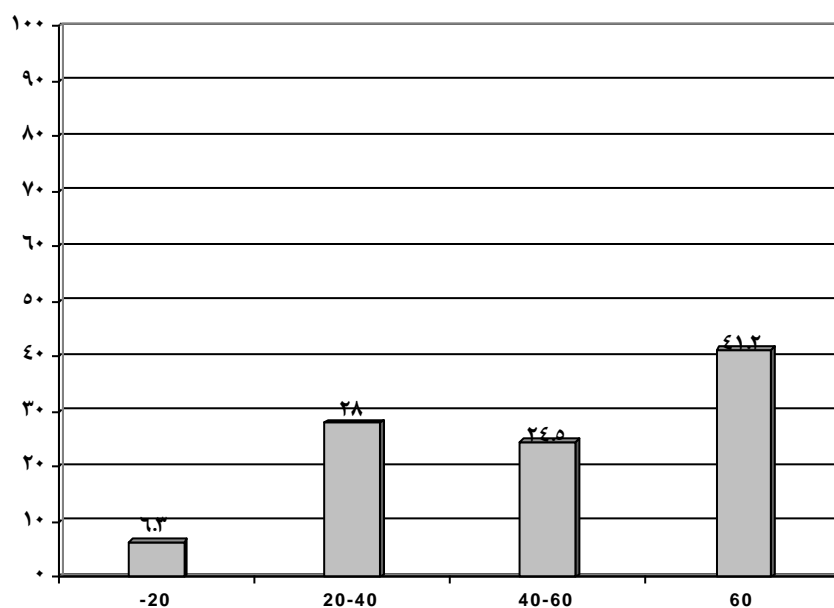


نمودار ۱-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک جنس

جدول ۴-۲ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک سن

سن	تعداد	درصد
کمتر از ۲۰ سال	۹	۶/۳
۲۰ تا ۴۰ سال	۴۰	۲۸
۴۰ تا ۶۰ سال	۳۵	۲۴/۵
بیش از ۶۰ سال	۵۹	۴۱/۲

کمترین سن بیمار بستری ۲ و بیشترین سن ۹۸ سال با میانگین ۵۲/۶ و انحراف معیار ۲۳ می باشد.

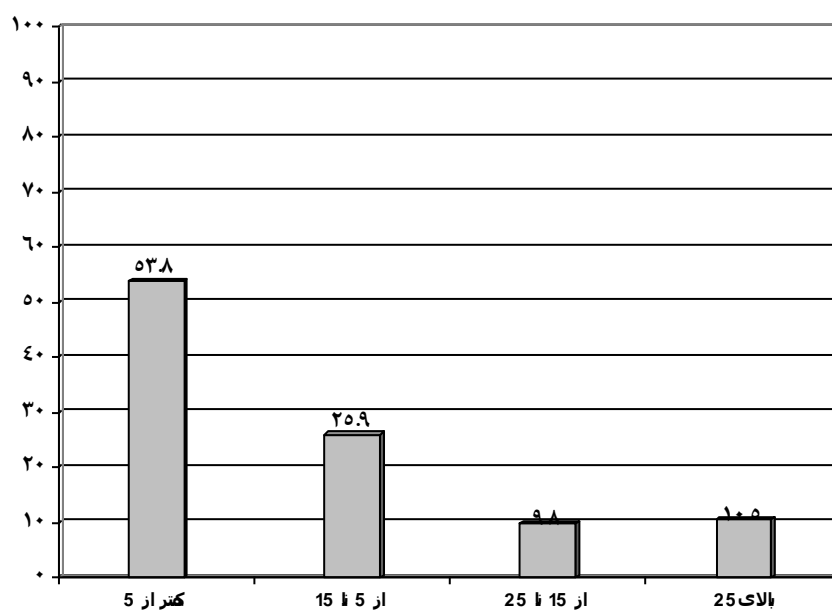


نمودار ۴-۲ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک سن

جدول ۳-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک مدت بستری

مدت بستری	تعداد	درصد
کمتر از ۵ روز	۷۷	۵۳/۸
۵ تا ۱۵ روز	۳۷	۲۵/۹
۱۵ تا ۲۵ روز	۲۵	۹/۸
بیش از ۲۵ روز	۱۵	۱۰/۵

کمترین مدت زمان بستری ۱ و بیشترین ۶۷ روز با میانگین ۱۰ روز می باشد.

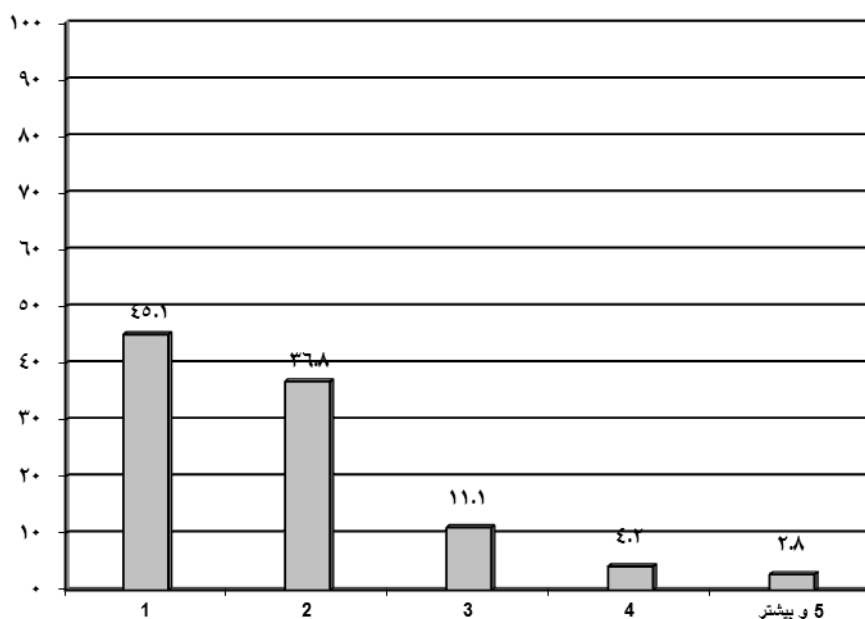


نمودار ۳-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک مدت بستری

جدول ۴-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک تعداد پزشکان تجویز کننده دارو

تعداد پزشک	تعداد	درصد
۱	۶۵	۴۵/۱
۲	۵۳	۳۶/۸
۳	۱۶	۱۱/۱
۴	۶	۴/۲
۵ و بیشتر	۴	۲/۸

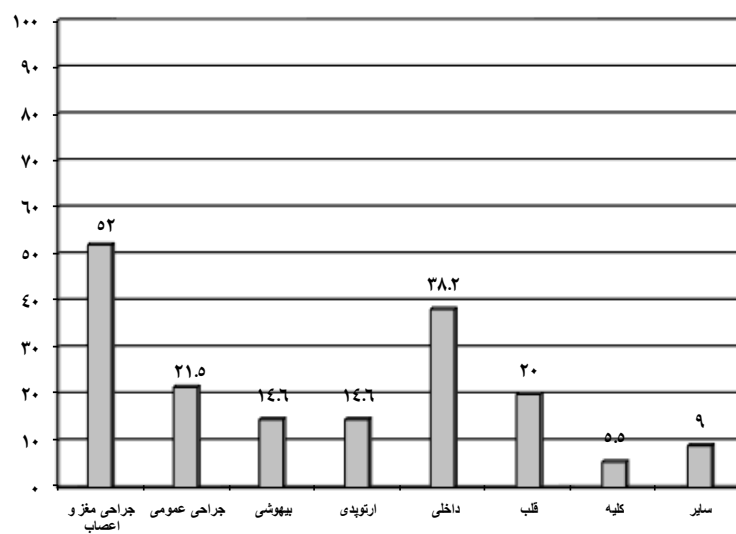
بیشتر بیماران بستری در ICU توسط یک و دو پزشک و ۲/۸ درصد از بیماران نیز توسط بیش از ۵ پزشک تحت درمان قرار گرفته بودند. میانگین تعداد پزشکان معالج ۲ و انحراف معیار ۱ می باشد.



نمودار ۴-۴ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک تعداد پزشکان تجویز کننده دارو

جدول ۴-۵ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک تخصص پزشک معالج

تخصص پزشک	تعداد	درصد*
جراحی مغز و اعصاب	۷۵	۵۲
جراحی عمومی	۳۱	۲۱/۵
بییهوشی	۲۱	۱۴/۶
ارتوپدی	۲۱	۱۴/۶
داخلی	۵۵	۳۸/۲
قلب	۲۹	۲۰
کلیه	۸	۵/۵
سایر	۱۳	۹



نمودار ۴-۵ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک تخصص پزشک معالج

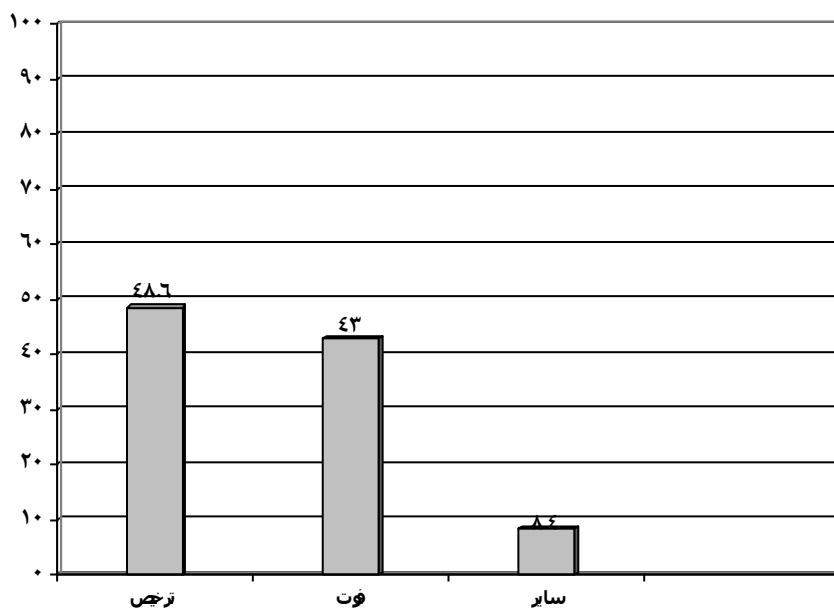
بالاترین نوع تخصص پزشکان معالج متعلق به جراحی مغز و اعصاب و داخلی می باشد.

- مجموع درصد بیش از صد به علت تحت درمان بودن بعضی از بیماران توسط چند پزشک می باشد.

جدول ۴-۶ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک نتیجه درمان

نتیجه درمان	تعداد	درصد
ترخیص	۷۰	۴۸/۶
فوت	۶۲	۴۳
سایر	۱۲	۸/۴

۴۸/۶ درصد از بیماران مرخص و ۴۳ درصد فوت شده بودند. (سایر مربوط به بیمارانی است که نتیجه درمان به علل مختلف از قبیل رضایت شخصی و ... نامشخص می باشد).



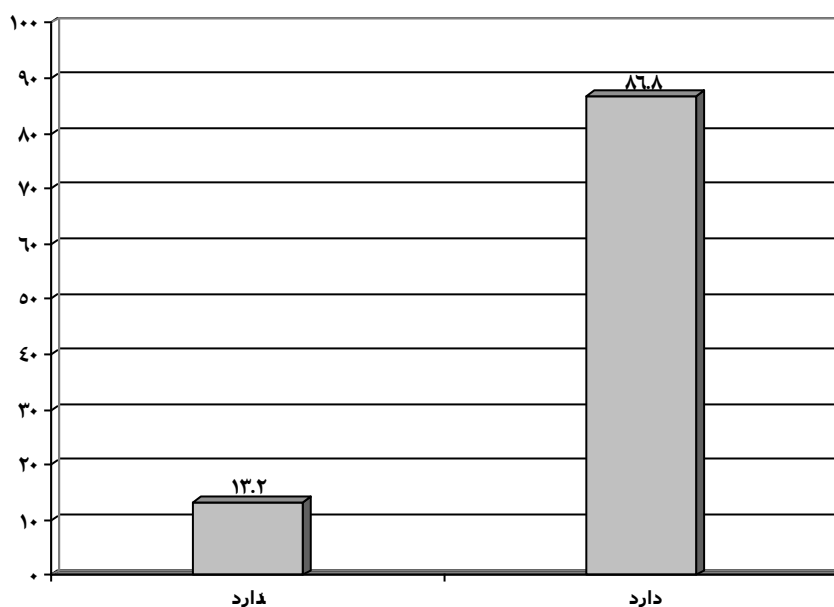
نمودار ۴-۶ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک نتیجه درمان

تعداد داروهای مورد بررسی ۱۳۸۲ دارو بوده است. و میانگین تعداد اقلام در هر نسخه ۹/۶ قلم دارو با انحراف معیار ۵ می باشد. تعداد تداخلات دارویی مشاهده شده ۶۱۸ تداخل دارویی و در ۸۰ نوع بوده است.

جدول ۴-۷ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک شیوع تداخل

تداخل	تعداد	درصد
ندارد	۱۹	۱۳/۲
دارد	۱۲۵	۸۶/۸

جدول فوق نشان می دهد در ۸۶/۸ درصد از بیماران تداخل دارویی صورت گرفته است.

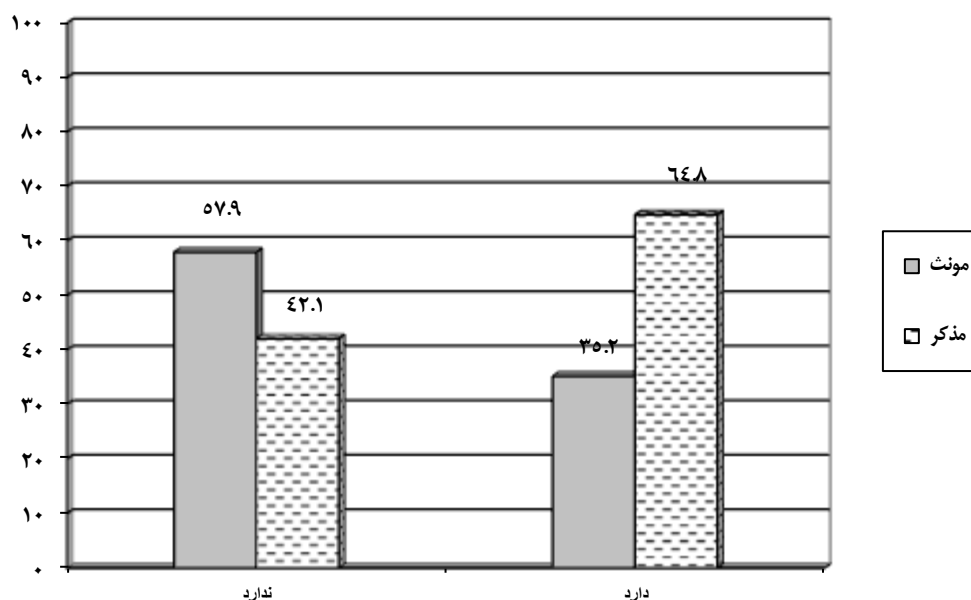


نمودار ۴-۷ توزیع فراوانی نسبی بیماران بستری در ICU به تفکیک شیوع تداخل

جدول ۴-۸ مقایسه شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک جنس

جنس	تداخل		ندارد		دارد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مونث	۱۱	۵۷/۹	۴۴	۳۵/۲		
مذکر	۸	۴۲/۱	۸۱	۶۴/۸		
P-value = 0.076						

با استفاده از آزمون دقیق فیشر $P\text{-value} = 0.076$ بدست می آید، مقدار p را با عدد 0.05 مقایسه می کنیم اگر عدد بدست آمده از 0.05 کوچکتر بود معنی دار و در غیر این صورت با هم ارتباط معنی دار ندارند چون P بدست آمده از 0.05 بزرگتر است نشانگر یکسان بودن شیوع تداخل دارویی در دو جنس می باشد به عبارت دیگر جنسیت در شیوع تداخل دارویی تاثیری ندارد.

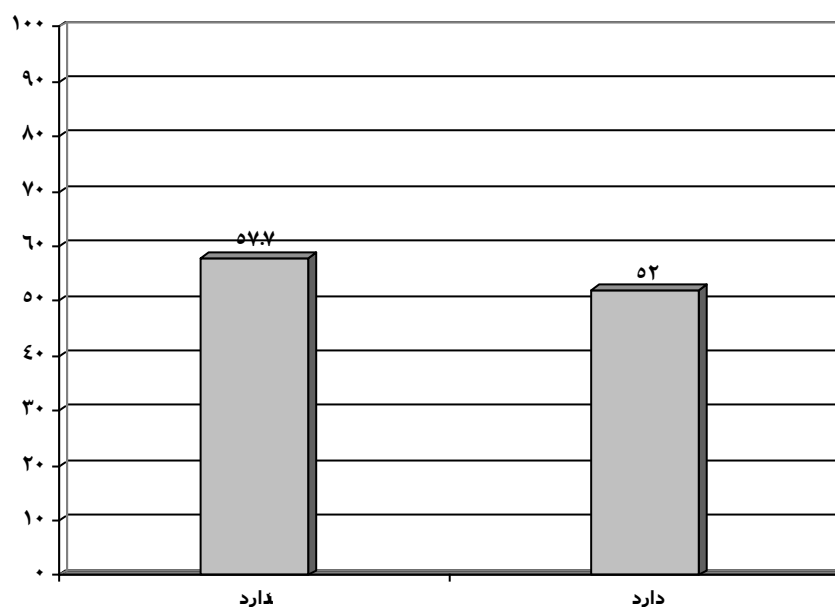


نمودار ۴-۸ مقایسه شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک جنس

جدول ۹-۴ مقایسه میانگین سن و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU

P- value	T	انحراف معیار	میانگین (سال)	تداخل
۰/۳۱	۱/۰۰۶	۲۳	۵۷/۷	ندارد
		۲۳	۵۲	دارد

با استفاده از آزمون T مقدار $p=0.31$ بدست آمد که چون از $۰/۰۵$ بزرگتر است بیانگر عدم رابطه معنی دار بین سن و تداخل دارویی است ، به بیان دیگر سن افراد در بروز تداخل دارویی تاثیری ندارد.

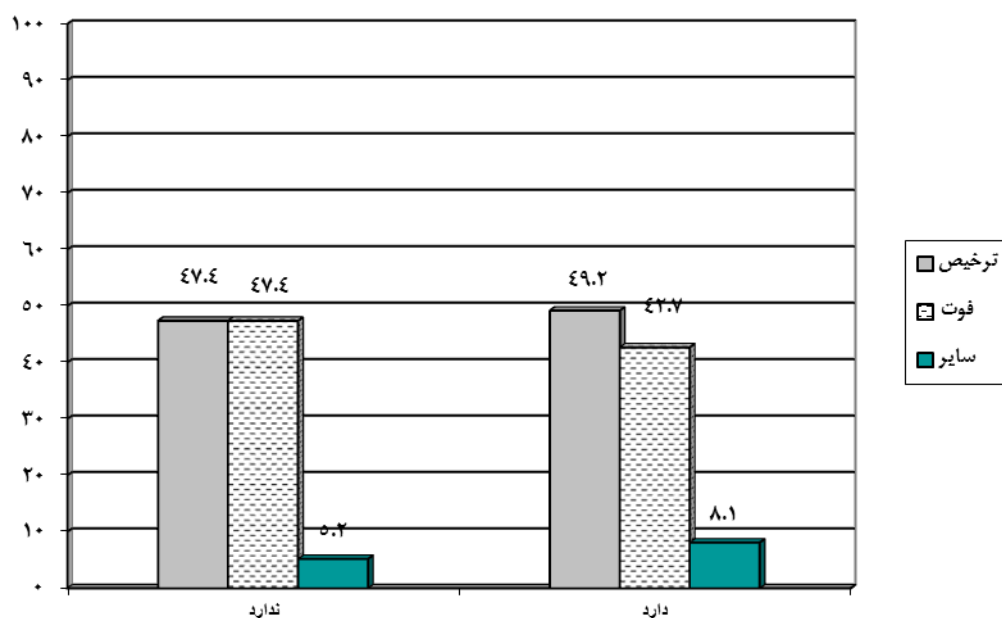


نمودار ۹-۴ مقایسه میانگین سن و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU

جدول ۴-۱۰ مقایسه شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک نتیجه درمان

تداخل / نتیجه		ندارد		دارد	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد
ترخیص		۹	۴۷/۴	۶۱	۴۹/۲
فوت		۹	۴۷/۴	۵۳	۴۲/۷
سایر		۱	۵/۲	۱۰	۸/۱
P-value = 0.87					

با استفاده از آزمون دقیق فیشر $P\text{-value} = 0.87$ بدست می آید ، چون P بدست آمده از ۰/۰۵ بزرگتر است نشانگر یکسان بودن نتیجه درمان با شیوع تداخل دارویی می باشد.

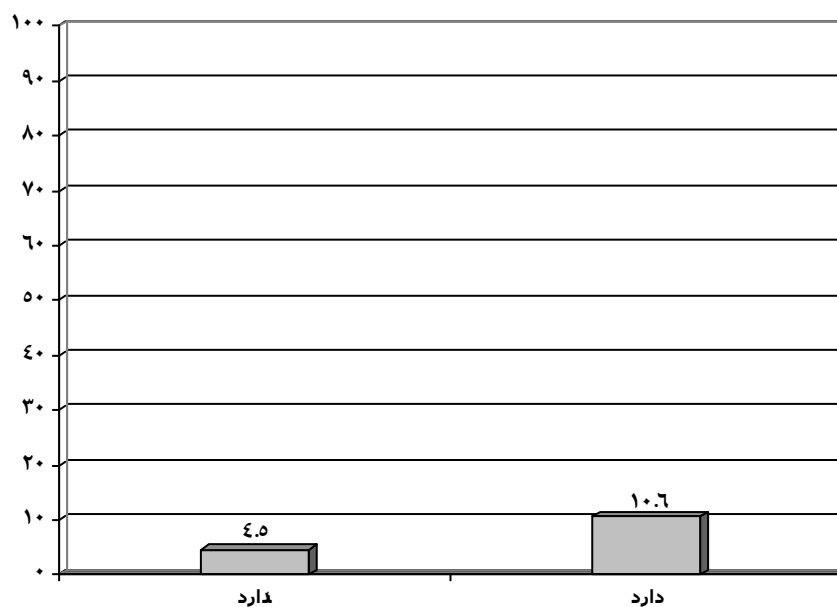


نمودار ۴-۱۰ مقایسه شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک نتیجه درمان

جدول ۴-۱۱ مقایسه میانگین تعداد داروهای تجویزی و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU

تداخل	میانگین (تعداد داروهای تجویز شده)	انحراف معیار	T	P- value
ندارد	۴/۵	۳/۴	۵/۲	۰
دارد	۱۰/۶	۴/۷		

با استفاده از آزمون T مقدار $p=0.0$ بدست آمد که چون از 0.05 کوچکتر است بیانگر رابطه معنی دار بین تعداد داروهای تجویزی و بروز تداخلات دارویی است، به بیان دیگر تعداد داروهای تجویز شده افراد در بروز تداخل دارویی تاثیرگذار است.

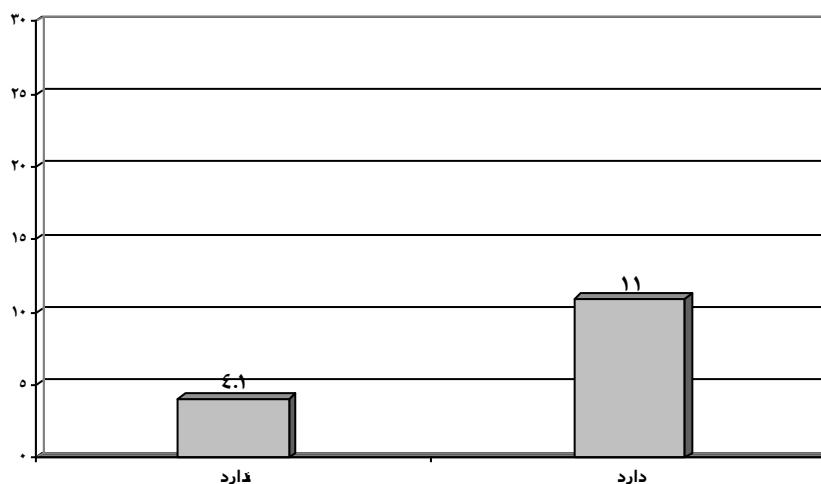


نمودار ۴-۱۱ مقایسه میانگین تعداد داروهای تجویزی و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU

جدول ۴-۱۲ مقایسه میانگین مدت بستری و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU

تداخل	میانگین (روز)	میان	انحراف معیار	P- value
ندارد	۴/۱	۲	۵/۳	۰/۰۰۲
دارد	۱۱	۵	۱۳/۳	

با استفاده از آزمون من- ویتنی مقدار $p=0.002$ بدست آمد که چون از ۰/۰۵ کمتر است بیانگر تفاوت معنی دار بین بوجود آمدن تداخل دارویی و مدت زمان بستری می باشد ، با توجه به مقادیر میانگین و میانه نتیجه می گیریم مدت زمان بستری در کسانی که تداخل دارویی داشته اند بیشتر از گروه دیگر بوده است.



نمودار ۴-۱۲ مقایسه میانگین مدت بستری و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU

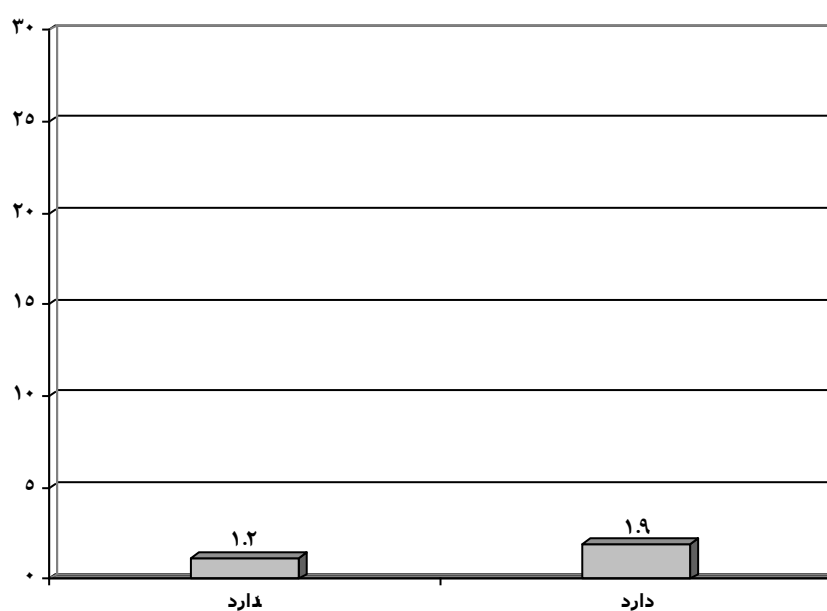
همچنین میانگین تعداد تداخلات بر حسب تعداد روزهای اقامت بیمار در ICU بررسی شد که به شرح ذیل می باشد:

میانگین تعداد تداخلات در مدت اقامت تا یک روز ۷ عدد، بین ۲ تا ۵ روز ۸/۱ عدد، بین ۵ تا ۱۰ روز ۱۰/۵ عدد، بین ۱۰ تا ۲۰ روز ۱۰/۶ عدد، بین ۲۰ تا ۳۰ روز ۱۳/۱ عدد و بیش از ۳۰ روز ۱۶/۷ تداخل می باشد که موید جداول فوق بوده است.

جدول ۴-۱۳ مقایسه میانگین تعداد پزشک تجویز کننده دارو و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بخش ICU

تداخل	میانگین	میان	انحراف معیار	P- value
ندارد	۱/۲	۱	۰/۴	۰/۰۰۴
دارد	۱/۹	۲	۱	

با استفاده از آزمون من- ویتنی مقدار $p=0.004$ بدست آمد که چون از 0.05 کمتر است بیانگر تفاوت معنی دار بین بوجود آمدن تداخل دارویی و تعداد پزشکان تجویز کننده دارو می باشد، با توجه به مقادیر میانگین و میانه نتیجه می گیریم تعداد پزشکان تجویز کننده دارو در کسانی که تداخل دارویی داشته اند بیشتر از گروه دیگر بوده است.



نمودار ۴-۱۳ مقایسه میانگین تعداد پزشک تجویز کننده دارو و شیوع تداخلات دارویی در بیماران بخش ICU

جدول ۴-۱۴ بررسی رابطه بین متغیرهای مربوط به تداخل دارویی

متغیر	p	r
تداخل دارویی و سن	۰/۰۲	۰/۲
تداخل دارویی و مدت زمان بستری	۰/۰	۰/۴
تداخل دارویی و تعداد پزشک تجویز کننده دارو	۰/۰	۰/۵۳
تداخل دارویی و تعداد داروهای تجویز شده	۰/۰	۰/۷۶
تداخل دارویی و جنس	۰/۴۱	۰/۰۷
تداخل دارویی و نتیجه درمان	۰/۰۸	۰/۱۵

با آزمون ضریب همبستگی نتیجه می گیریم بین تداخلات دارویی با سن، مدت زمان بستری، تعداد پزشکان تجویز کننده دارو و تعداد داروهای تجویزی در هر نسخه با تعداد تداخلات دارویی رابطه معنی دار وجود دارد . جهت بررسی بیشتر چگونگی رابطه از ضریب r استفاده می کنیم که مقداری بین ۰ و ۱ است، هر چه این مقدار به ۱ نزدیکتر باشد بیانگر رابطه قویتر بین دو متغیر است. ضرایب فوق بیانگر رابطه قوی بین تعداد داروهای تجویز شده در هر نسخه و تعداد تداخلات دارویی است یعنی هر چه تعداد داروها باشد احتمال بروز تداخلات دارویی بیشتر است. همچنین رابطه نسبتاً قوی بین تعداد پزشکان تجویز کننده دارو و تعداد تداخلات دارویی وجود دارد بدین معنا که هرچه تعداد پزشکان تجویز کننده دارو بیشتر باشد احتمال بروز تداخلات دارویی بیشتر است. در خصوص مدت زمان بستری و سن نیز با تعداد تداخلات رابطه وجود دارد ولیکن قوی نمی باشد.

جدول ۴-۱۵ توزیع فراوانی نسبی تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک شدت تداخل

شدت تداخل	تعداد	درصد
خفیف	۱۵۰	۲۴/۳
متوسط	۳۹۳	۶۳/۶
شدید	۷۵	۱۲/۱

از کل مداخلات دارویی ۶۳/۶ درصد متوسط گزارش گردید.

جدول ۴-۱۶ توزیع فراوانی نسبی تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک شروع واکنش

واکنش	تعداد	درصد
تاخیری	۴۱۴	۶۷
سریع	۲۰۴	۳۳

بیشتر داروهای تداخلی واکنش تاخیری داشتند.

جدول ۴-۱۷ توزیع فراوانی نسبی تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک احتمال بروز تداخل

احتمال بروز تداخل	تعداد	درصد
Established	۴۵	۷/۳
Suspected	۱۸۶	۳۰/۱
Possible	۲۵۷	۴۱/۵
Unlikely	۴۵	۷/۳
Probably	۸۵	۱۳/۸

جدول ۴-۱۸ توزیع فراوانی نسبی تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش ICU به تفکیک درجه اهمیت

درجه اهمیت	تعداد	درصد
۱	۷۵	۱۲/۱
۲	۲۰۷	۳۳/۵
۳	۳۷	۶
۴	۱۷۸	۲۸/۸
۵	۱۲۱	۱۹/۶

از نظر درجه اهمیت بیشتر داروها درجه اهمیت ۲ را به خود اختصاص داده بودند.

جدول ۴-۱۹ توزیع الگوی تداخل دارویی در بیماران بستری در بخش ICU

دارو	تعداد	درصد
فنی توئین - رانیتیدین	۴۹	۸/۱
فنی توئین - سوکرافیت	۳۱	۵
فنی توئین - دگزامتازون	۱۹	۳/۱
جنتامایسین - سفازولین	۱۷	۲/۸
هپارین - سفتریاکسون	۱۵	۲/۴
دیگوکسین - فورزماید	۱۲	۲
فنی توئین - دوپامین	۱۱	۱/۸
فورزماید - آسپرین	۱۱	۱/۸
رانیتیدین - میدازولام	۱۰	۱/۶
رانیتیدین - دیازپام	۱۰	۱/۶
نیتروگلیسرین - آسپرین	۱۰	۱/۶

جدول ۴-۱۹ داروهایی که بیشترین تناوب را در تداخلات دارویی داشتند نشان می دهد.

فصل پنجم

بحث، نتیجه گیری و ارائه پیشنهادات

بحث:

در ابتدا به جهت مقایسه بهتر نتایج حاصل از این مطالعه با سایر مطالعات مشابه، به اختصار نتایج حاصل از این مطالعه بیان می شود:

خلاصه ای از نتایج حاصل از این مطالعه:

تعداد بیماران مورد بررسی: ۱۴۴ بیمار با ۱۳۸۲ دارو

میانگین تعداد اقلام برای هر بیمار: ۹/۶ با انحراف معیار ۵

میانگین توزیع جنس: ۶۱/۸٪ مردان، ۳۸/۲٪ زنان

میانگین سنی: ۵۲/۶ با انحراف معیار ۲۳

میانگین مدت اقامت: ۱۰ روز

میانگین تعداد پزشک تجویز کننده دارو: ۱/۹

تعداد تداخلات بالقوه: ۶۱۸ تداخل در ۸۰ نوع

شیوع تداخلات دارویی: ۸۶٪ بیماران

الگوی بیشترین تداخلات: متوسط، تاخیری، امکان پذیر با درجه اهمیت ۲

بیشترین تداخل تکرار شونده: فنی توئین، رانیتیدین

ارتباط شیوع تداخلات دارویی: با تعداد داروهای تجویزی، مدت زمان اقامت، تعداد پزشکان تجویز کننده دارو

ارتباط مستقیم تعداد تداخلات دارویی: با سن، تعداد داروهای تجویز شده، مدت زمان اقامت و تعداد پزشکان تجویز

کننده دارو

مطالعات انجام شده در ایران:

مطالعات زیادی در خصوص شیوع و الگوی تداخلات دارویی در بخش مراقبت های ویژه در ایران انجام نشده است و نتایج مطالعات محدود می باشد:

نتایج حاصل از مطالعه دکتر رفیعی و همکاران در بیمارستان شهید باهنر کرمان:

در این مطالعه ۳۷۱ بیمار با ۲۰۹۱ دارو مورد بررسی قرار گرفتند، میانگین تعداد دارو برای هر بیمار ۵/۶ بوده و در مجموع ۷۲۶ تداخل بالقوه مشاهده شده است. الگوی بیشترین تداخلات: متوسط، تاخیری، امکان پذیر بوده و بیشترین تداخل تکرار شونده: فنی توئین و رانیتیدین می باشد. همچنین در این مطالعه ارتباط مستقیم تعداد تداخلات دارویی با تعداد داروهای تجویز شده، تعداد پزشکان تجویز کننده دارو و ارتباط معکوس معنادار تعداد تداخلات دارویی با سن ذکر شده است. همچنین تداخلات بیشتری در مردان مشاهده شده است که علت آن نیز الگوی توزیع جنسیت بیماران بوده است (میانگین توزیع جنس: ۷۵/۲٪ مردان، ۲۴/۸٪ زنان)، با توجه به اینکه در بسیاری از مطالعات رابطه مستقیم بین تعداد تداخلات دارویی و سن مشاهده شده است علت مشاهده رابطه معکوس در این مطالعه وخامت حال بیمار جوان بوده است زیرا اکثر این بیماران دچار تروما شده بودند، و احتمالاً به دلیل وخامت وضعیت نیز تعداد دارویی بیشتری مصرف نموده اند. این مطالعه مطابقت زیادی با مطالعه ما دارد زیرا الگوی تداخلات در مطالعه ما نیز به صورت متوسط، تاخیری و امکان پذیر بوده و بیشترین تداخل تکرار شونده فنی توئین و رانیتیدین می باشد. همچنین ارتباط معنادار بین تعداد اقلام دارو، تعداد پزشکان تجویز کننده به دست آمده است.

نتایج حاصل از مطالعه دکتر نظری و همکاران در بیمارستان وابسته به دانشگاه شهید بهشتی:

در این مطالعه ۱۱۶ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند و در مجموع ۴۱۳ تداخل در ۶۴ نوع مشاهده شده است. الگوی بیشترین تداخلات به صورت متوسط، تاخیری، بسیار محتمل و با درجه اهمیت ۲ بوده و بیشترین تداخل تکرار شونده سیپروفلوکساسین و سوکرافیت (۳۳٪) می باشد. نتایج حاصل از این مطالعه نیز با مطالعه ما مطابقت زیادی دارد زیرا در مطالعه ما الگوی بیشترین تداخلات متوسط، تاخیری با درجه اهمیت ۲ می باشد. اگرچه تداخل سیپروفلوکساسین، سوکرافیت جز تداخلات متناوب ما نمی باشد ولیکن به جهت پرمصرف بودن داروی سوکرافیت در بخش مراقبت های ویژه تداخل این دارو با فنی توئین از متناوب ترین تداخلات مطالعه ما می باشد.

نتایج حاصل از مطالعه دکتر حاجبی و همکاران در بیمارستان بوعلی تهران:

در این مطالعه ۳۸۰ نسخه مورد بررسی قرار گرفته است. میانگین تعداد اقلام برای هر بیمار ۵/۷ بوده است. در مجموع ۳۴۲ تداخل در ۵۸ نوع مشاهده شده است و الگوی بیشترین تداخلات: متوسط، سریع، امکان پذیر با درجه اهمیت ۴ می باشد.

مطالعات انجام شده در جهان:

نتایج حاصل از مطالعه دکتر Hammes و همکاران در برزیل

در این مطالعه ۱۴۰ بیمار با میانگین تعداد اقلام ۱۳/۱ و انحراف معیار ۵/۹۵ مورد بررسی قرار گرفتند. در مجموع ۱۸۸ تداخل بالقوه با میزان شیوع تداخلات ۷۲/۵٪ مشاهده شد. الگوی بیشترین تداخلات به صورت متوسط، تاخیری، امکان پذیر و بیشترین تداخل تکرار شونده کاپتوپریل و اسپرونولاکتون بوده است. در این مطالعه ارتباط مستقیم تعداد تداخلات دارویی با تعداد داروهای تجویز شده، تعداد پزشکان تجویز کننده دارو، مدت اقامت بیمار گزارش شده است. لازم به ذکر است در این مطالعه در بین ۱۰ تداخلی که بیشترین تناوب را داشته اند تداخل دیگوکسین و فورزماید در رده ۴ و تداخل دگزامتازون و فنی توین در رده ۶ تداخلات متناوب می باشند. و در مطالعه ما نیز این تداخلات جز تداخلات تکرار شونده بوده و همچنین الگوی تداخلات به صورت متوسط، تاخیری و امکان پذیر می باشد و ارتباط معنادار بین تعداد تداخلات دارویی با تعداد داروهای تجویز شده، تعداد پزشکان تجویز کننده دارو، مدت اقامت بیمار به دست آمده است.

نتایج حاصل از مطالعه دکتر Uijtendaal و همکاران در هلند:

در این مطالعه ۱۶۵۹ بیمار با ۳۵۷۸۴ تعداد دارو مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد تداخلات بالقوه ۲۸۸۷ (۸٪) و میزان شیوع تداخلات ۵۴٪ و میانگین بروز تداخل برای هر بیمار ۱/۷ گزارش شده است. در این مطالعه نیز و تداخلات دارویی در مردان بیش از زنان گزارش شده است. (تفاوت ناچیز). در نتایج حاصل از مطالعه ما ارتباط مستقیم تعداد تداخلات دارویی با تعداد داروهای تجویز شده، مدت اقامت بیمار و سن مشاهده شده است.

با مقایسه اجمالی نتایج حاصل از این مطالعه و سایر مطالعات مشاهده شد که بسیاری از نتایج موید یکدیگر می باشند در قسمت ذیل سعی میشود تحلیل مختصری بر نتایج حاصل از این مطالعه انجام گیرد.

میزان شیوع تداخلات دارویی در این مطالعه ۸۶/۸٪ می باشد که از سایر مطالعات بیان شده بیشتر است ولیکن در برخی منابع میزان شیوع در بخش مراقبت های ویژه بین ۴۴ تا ۹۵٪ گزارش شده است و نتایج حاصل از این مطالعه نیز موید شیوع بالا در بخش مراقب های ویژه این مرکز می باشد (Hammes et al., 2008). یکی از دلایل شیوع بالا میانگین تعداد داروها برای هر بیمار است. براساس مقالات، بروز تداخلات دارویی در بیمارانی که ۵ دارو مصرف می نمایند حدود ۴۰٪ و در بیمارانی ۷ دارو یا بیشتر مصرف می نمایند حدود ۸۰٪ می باشد (Sindhu et al., 2013). لذا با توجه به اینکه میانگین تعداد دارو در بخش مراقبت های ویژه این مرکز حدود ۱۰ قلم می باشد لذا این مورد نیز موید شیوع بالا تداخلات دارویی است.

در این مطالعه تفاوت معناداری بین شیوع تداخلات دارویی و جنسیت مشاهده نشد و در مطالعات دیگر نیز جنسیت یا تاثیر گذرا نبوده و یا در برخی از مطالعات مردان و در برخی از مطالعات نیز زنان شیوع بالاتری از تداخلات دارویی را نشان داده اند. با توجه به اینکه در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی به دست آمده است لذا به نظر می رسد جنسیت نبایست تاثیر بسزایی در شیوع تداخلات داشته باشد و موارد دیگر از قبیل توزیع فراوانی جنسیت، توزیع سنی، وضعیت بیماری، تعداد داروهای تجویز شده و ... بر روی شیوع تداخلات دارویی به تفکیک جنسیت تاثیر گذار بوده است نه صرفاً جنسیت.

در این مطالعه بین شیوع تداخلات دارویی و سن ارتباط معناداری یافت نشد و در مطالعات متفاوت نیز نتایج گوناگونی به دست آمده است و مهمترین علتی که در مطالعات بیان شده است وضعیت وخامت بیماران بوده است در برخی مراکز افراد مسن به دلیل وجود بیماری های زمینه ای و مصرف تعداد داروهای بیشتر و در برخی مراکز در افراد جوان به علت احتمال بروز تروما با شیوع تداخلات دارویی رابطه دیده شده است. در این مطالعه نیز رابطه معنادار ولیکن نه چندان قوی بین تعداد تداخلات دارویی و سن (در بین افرادی که تداخل دارویی بالقوه دارند) مشاهده شده است که با بسیاری مطالعات سازگاری دارد و علت آن نیز می تواند وجود بیماری های زمینه ای و مصرف بیشتر تعداد دارو در افراد مسن باشد.

قوی ترین رابطه معنادار بین تعداد تداخلات دارویی و تعداد داروهای مصرفی مشاهده شده است که سازگار با تمامی مطالعات دیگر در این زمینه می باشد.

همچنین در این مطالعه رابطه معنادار بین تعداد روزهای بستری مشاهده شد که با سایر مطالعات نیز همخوانی دارد. در خصوص تعداد پزشکان تجویز کننده دارو با تداخلات دارویی نیز رابطه ای معنادار مشاهده شد که با سایر مطالعات ذکر شده همخوانی دارد. با توجه به اینکه در بیمارانی که معمولاً از چند بیماری رنج می برند نیاز به مشاوره های مختلف در طی مدت بستری می باشد و این احتمال وجود دارد که متخصصان گروه های مختلف درمانی شناخت کافی نسبت تجویز داروهای سایر گروه های درمانی نداشته باشند، این امر خود می تواند سبب بروز تداخلات دارویی گردد لذا نیاز به حضور داروساز بالینی حداقل در بخش های ویژه بیمارستان ها در کشور بسیار احساس می شود ولیکن متأسفانه یکی از موانع موجود کمبود نیروی داروساز بالینی در اکثر مراکز درمانی کشور است.

براساس نتایج حاصل از این مطالعه در طبقه بندی تداخلات دارویی، الگوی بیشترین تداخلات به صورت متوسط، تاخیری و امکان پذیر با درجه اهمیت ۲ می باشد. نظر به اینکه درجه اهمیت الگوی تداخلات این مرکز ۲ می باشد ممکن است سبب بروز عوارض جانبی بالفعل و ... نیز گردد. با توجه به اینکه بیش از ۷۵٪ از تداخلات از نوع شدید و متوسط می باشند که میتواند تهدید کننده حیات بوده و یا باعث آسیب دائمی بیمار شده و یا سبب بدتر شدن وضعیت بالینی بیمار، بستری بیمار در بیمارستان، طولانی شدن مدت اقامت بیمار گردد لذا کنترل تداخلات دارویی بسیار ضروری می باشد. از طرف دیگر از آن جایی ۶۷٪ از تداخلات دارویی از نوع تاخیری بوده این امکان وجود دارد که در مدت اقامت بیمار در بیمارستان عوارض نشان داده نشوند و پس از ترخیص بیمار عوارض جانبی بروز نمایند که این امر نیز مستلزم توجه ویژه می باشد و شاید یکی از دلایل میزان بالای تداخلات نیز عدم مشاهده عوارض در طی مدت بستری باشد. لازم به ذکر است بیش از ۷۰٪ از تداخلات در دسته محتمل و امکان پذیر قرار دارند و از آنجایی که احتمال بروز در این گروه ها وجود دارد ولیکن نیاز به مطالعات بیشتری می باشد و این امر نیز خود میتواند یکی از علل ناآگاهی برخی از گروه های درمانی مربوطه باشد.

تداخلات دارویی بالقوه در این مطالعه ۸۰ نوع می باشد که ۱۰ تداخل اول مسئول بیش از ۱/۳ تداخلات ثبت شده است. لذا توجه ویژه به این تداخلات می بایست در راس کار قرار گیرد. از آنجایی که شناخت و دانش کافی میتواند

در کنترل و مدیریت صحیح تاثیر گذار باشد در ذیل به اثرات، مکانیسم و نحوه مدیریت برخی از تداخلات متناوب حاصل از این مطالعه اشاره می شود:

در بین تداخلات متناوب، فنی توین بیشترین دارویی است که در بروز تداخلات نقش دارد. فنی توین یکی از پرمصرف ترین اقلام دارویی مورد استفاده در بخش مراقبت های ویژه می باشد که معمولا در درمان تشنج مورد استفاده قرار می گیرد. داروی رانیتیدین نیز از قلام دارویی پرمصرف بخش مراقبت های ویژه می باشد زیرا ۷۵٪ بیماران این بخش به دلیل مشکلات بالینی خاص در معرض خطر بالایی از بروز مشکلات گوارشی می باشند لذا معمولا به دلیل پیشگیری از بروز مشکلات گوارشی مورد استفاده قرار می گیرند. تداخل فنی توین، رانیتیدین از نوع متوسط، تاخیری امکان پذیر و با درجه اهمیت ۴ می باشد. در خصوص اثر این تداخل می بایست یادآور شود که میزان غلظت فنی توین در خون افزایش می باید که خود می تواند منجر به بروز اثرات سمی این دارو شود مکانیسم آن از طریق مهار متابولیسم کبدی بوده و به جهت مدیریت می بایست بیماران از لحاظ پاسخ های کلینیکی تحت نظر باشند و غلظت فنی توین در خون اندازه گیری شده و دوز براساس آن تنظیم شود.

تداخل فنی توین، سوکرالفیت متوسط، تاخیری، محتمل و با درجه اهمیت ۲ می باشد. این تداخل می تواند سبب کاهش فعالیت فنی توین گردد. مکانیسم آن از طریق کاهش جذب خوراکی فنی توین همراه با سوکرالفیت بوده و برای مدیریت این تداخل پایش بیمار به جهت بروز تغییر در فعالیت فنی توین ضروری است و نیاز به تنظیم دوز ضروری می باشد.

تداخل دگزامتازون و فنی توین متوسط، تاخیری، قطعی و با درجه اهمیت ۲ بوده و هر دو دارو می توانند بر یکدیگر تاثیر گذارند اثر استروئیدها در مصرف هم زمان فنی توین و یا حتی تا سه هفته پس از قطع آن با مکانیسم افزایش متابولیسم استروئیدها توسط دگزامتازون ممکن است کاهش یابد. همچنین دگزامتازون می تواند غلظت فنی توین با افزایش کلیرانس کبدی کاهش دهد. به منظور مدیریت تداخل افزایش دوز به میزان دو برابر و یا حتی بیشتر از دگزامتازون نیاز می باشد. همچنین ممکن است افزایش دوز فنی توین نیز نیاز باشد در صورتی که امکان استفاده از داروی جایگزین وجود نداشته باشد غلظت فنی توین می بایست اندازه گیری شود و دوز براساس آن تنظیم گردد.

تداخل جنتامایسین و سفارولین از نوع متوسط، تاخیری، محتمل و با درجه اهمیت ۲ می باشد. عوارض نفروتوکسیته و فعالیت ضدباکتری با مکانیسم ناشناخته ممکن است افزایش یابد. لذا اندازه گیری سطح جنتامایسین و عملکرد

کلیوی ضروری است و در صورت تغییر عملکرد کلیوی می بایست دوز دارو کم و یا دارو قطع شود و از داروهای جایگزین استفاده شود.

تداخل هپارین و سفتریاکسون متوسط، تاخیری، امکان پذیر با درجه اهمیت ۲ می باشد. این تداخل ریسک خونریزی را افزایش می دهد زیرا برخی از سفالوسپورین ها مانند سفتریاکسون میتوانند سبب کواگولاپاتی شوند. لذا مانیتورینگ بیمار ضروری است و ویتامین کا میتواند در کنترل عارضه بسیار موثر باشد.

همچنین در بین متناوب ترین تداخلات تداخل بین دیگوکسین و فورزماید و فنی توئین و دوپامین دیده می شود که از نظر شدت، شدید طبقه بندی شده و دارای درجه اهمیت ۱ می باشند که در صورت عدم پایش صحیح بیمار می تواند منجر به بروز عوارض جبران ناپذیری گردد لذا توجه ویژه ضروری می باشد.

تداخل دیگوکسین، فورزماید، شدید، تاخیری، بسیار محتمل و با درجه اهمیت ۱ می باشد. زیرا فورزماید سبب ایجاد اختلالات الکترولیتی میشود که ممکن است منجر به بروز آریتمی توسط دیگوکسین گردد. زیرا افزایش دفع پتاسیم و منیزیم از کلیه بیشتر می شود که می تواند بر روی عملکرد عضلات قلب تاثیر گذارد البته ممکن است عوامل دیگری نیز دخیل باشند که ناشناخته هستند. به منظور مدیریت تداخل می بایست سطح پتاسیم و منیزیم اندازه گیری شود. مکمل های با دوز پایین توصیه می شود.

تداخل دوپامین، فنی توئین، شدید، سریع و محتمل و با درجه اهمیت ۲ می باشد. تجویز فنی توئین در طی مصرف دوپامین ممکن است منجر به افت فشارخون و حتی میتواند منجر به ایست قلبی گردد. مکانیسم این تداخل ناشناخته است. مصرف این دو دارو می بایست با احتیاط کامل و در صورت لزوم انجام شود و حتما می بایست فشارخون بیمار کنترل شده و در صورت بروز عارضه افت فشار خون فنی توئین می بایست قطع گردد.

با بحث و بررسی در خصوص مدیریت برخی از تداخلات تکرار شونده حاصل از این مطالعه، به نظر می رسد مانیتورینگ بیمار از قبیل پایش غلظت دارو در خون و ... می بایست در دستور کار قرار گیرد و امکانات پاراکلینیکی نیز در مراکز درمانی به موازات آن افزایش یابد.

نتیجه گیری:

ادامه توسعه تولید داروهای جدید و افزایش روز افزون آنها خصوصا طی ۴ دهه گذشته مسئله تازه ای را تحت عنوان تداخلات دارویی ایجاد نموده است که خود می تواند سبب بروز مشکلات بسیاری از قبیل افزایش مرگ و میر و عوارض دارویی در بیماران، شکست درمان، افزایش مدت اقامت بیمار در بیمارستان، افزایش هزینه های بیمارستانی و ... گردد. با توجه به اینکه بخش مراقبت های ویژه از لحاظ تجویز داروهای بیشتر، وخامت حال بیماران و ... با سایر بخش های بیمارستان متفاوت است، بیماران بستری در این بخش در معرض تداخلات دارویی بیشتری می باشند. نتایج حاصل از این مطالعه نیز شیوع بالای تداخلات دارویی را در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان رازی نشان داد که تحت تاثیر عوامل مختلف از قبیل تعداد داروهای تجویزی، مدت اقامت بیمار در بخش و تعداد پزشکان تجویز کننده دارو می باشد نظر به اینکه در حال حاضر شناخت اثرات توام داروها بر یکدیگر با توجه به تعدد داروهای موجود در بازار دارویی یکی از مباحث سخت و دشوار برای پزشکان و داروسازان می باشد لذا پرداختن به مسایلی در این رابطه از قبیل شناخت تداخلات تکرار شونده، ارائه راهکارهای جهت پیشگیری و افزایش سطح دانش کلیه کارکنان درمانی مرتبط می تواند در رفع مشکل تاثیر گذار باشد.

پیشنهادهات

پیشنهادهات اجرایی:

۱- با توجه به اینکه بیش از ۱/۳ تداخلات دارویی، مربوط به ۱۱ تداخل ثبت شده در جدول ۱۸ می باشد تدوین پروتکل در خصوص تجویز داروهای مربوطه و الزام مانیتورینگ بیمار به نظر می رسد می تواند در کاهش بروز تداخلات دارویی بالقوه نقش داشته باشد.

۲- به کارگیری داروساز بالینی در بیمارستان ها (حداقل در بخش های ویژه) به جهت مشاوره دارویی و کاهش بروز تداخلات دارویی

پیشنهادهات برای پروژه های آتی:

۱- انجام مطالعه مداخله ای مبنی بر تاثیر به کارگیری نرم افزارهای کنترل تداخلات دارویی در کاهش بروز تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه

۲- انجام مطالعه مداخله ای مبنی بر تاثیر آموزش در کاهش بروز تداخلات دارویی بالقوه در بخش مراقبت های ویژه

منابع

Allen, LV. (2012). Remington the science and practice of pharmacy. 22th ed. London: Pharmaceutical Press; p. 23-87

Askari, M. Eslami, S. Louws, M. Wierenga, PC. Dongelmans, DA. Kuiper, RA. et al (2013).” Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit.” *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22(4):430-7.

Baxter, K. (2014). Stockley’s Drug interactions Pocket companion. 9th ed. London: Pharmaceutical Press; p. 1-67

Becker, ML. Kallewaard, M. Caspers, WJ. Visser, LE. Leufkens, HGM. Stricker, HCH. (2007).”Hospitalisation and emergency department visits due to drug- drug interactions: alitreture review” *Pharmacoepidemiology and drug safety* 16: 641-651

Bhagavanthual, AS. (2014). “Prevalence of potential drug-drug interactions among internal medicine ward in university of Gondor Teaching Hospitals, Ethiopia.” *Asian Pac J Trop Biomed.* 4(1): 204-208

Bista, D. Palaian, S. Shankar, PR. Prabhu, MM. Paudel, R. Mishra, P. (2006). "Understanding the essentials of drug interactions: A potential need for safe and effective use of drugs." Kathmandu University Medical journal 4(15): 421-430

Brunton, L. Chabner, B. Knollman, B. (2011). Goodman and Gilman. The pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. Newyork: McGrawhill; p 456-467

Busca, C. Farcas, A. Cazacu, I. Leucuta, D. Achimas_ Cadarriu, A. Mogosan, A. (2013). "How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients?" Eur J Intern Med. 24: 27-33

Caribé, RA. Chaves, GR. Pocognoni, JD. Souza, IA. (2013)." Potential drug interactions in patients with sepsis admitted to the intensive care unit." Farm Hosp 37(5):383-7.

Classen, DC. Pestotnik, SL. Evans, RS. (2000)." Adverse drug events in hospitalized patients, Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality." Jama 22-29; 277 (4): 301-6

El Samia Mohamed, SMA. Gad, ZM. El Namir, NA. Razek AAHA. (2013).
“Prevalence and Pattern of Potential Drug_ Drug Interactions in the Critical
care Units of a Tertiary Hospital in Alexandria, Egypt.”
AdvPharmacoepidemiol Drug Safety.2 (5)

Ernst, FR. Grizzle, AJ. (2001). “Drug- related morbidity and mortality:
updating the cost-of-illness model.” J Am Pharm Assoc (Wash) 41: 192-199

Farber, MS. Moses, J. Korn, M. (2005).” Reducing costs and patient
morbidity in the enterally fed intensive care unit patient.” JPEN J Parenter
Enteral Nutr. 29(1): S62-9.

Hajebi, G. Mortazavi, SA. (2002). “An Investigation of Drug Interactions in
Hospital Pharmacy Prescriptions.” Iranian Journal of Pharmaceutical
Research 1: 15-19

Hammes, JA. Pfuentzenreiter, P. Silveira, F. Koenig, A. Westphal, GA.
(2008) “Potential drug interactions prevalence in intensive care units” Rev
Bras TerIntensiva 20(4): 349-354

Hansten, P. John, R. (2014). Drug interaction Analysis and Management. 2nd
ed. Philadelphia: Facts & Comparisons; p. 9-69

Johnson, JA. Bootman, J. (1995). "Drug- related morbidity and mortality, A cost-of-illness model" Arch Intern Med 155(18): 1949-56

Joshua, L. Devi, P. Guido, S. (2009). "Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital." Pharmacoepidemiol Drug Saf 18(7):639-45.

Kiss, CM. Byham-Gray, L. Denmark, R. Loetscher, R. Brody, RA. (2012). "The impact of implementation of a nutrition support algorithm on nutrition care outcomes in an intensive care unit" NutrClinPract. 27(6):793-801.

Lazarou, J. Pomeranz, BH. Corey, PN. (1998). "Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta- analysis of prospective studies. 279 (15): 1200-5

Lepori, V. Perren, A. Maron C. (1999). " Adverse internal medicine drug effects at hospital admission" schweizwochenschr 129(24): 915-22

Mabasa, VH. Malyuk, DL. Weatherby, EM. Chan, A. (2011)." A Standardized, Structured Approach to Identifying Drug-Related Problems in the Intensive Care Unit: FASTHUG-MAIDENS." Can J Hosp Pharm 64(5):366-9.

Moreira Reis, AM. BortoliCassiani, SH. (2011). "Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of university hospital in Brazil" CLINICS 66(1):9-15

Moura, CS. Acurcio, FA. Belo, NO. (2009). "Drug- Drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization." J Pharm Pharmsci 12: 266-272

Moura, CS. Prado, N. Acurcio, F. (2011). "Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. " Clin Drug Investig 31(5):309-16.

Nazari, MA. KhanzadeMoghadam, N. (2006). "Evaluation of Pharmacokinetic Drug Interactions in Prescriptions of Intensive Care Unit (ICU) in a Teaching Hospital." Iranian Journal of Pharmaceutical Research 3:215-218

Papadopoulos, J.Smithburger, PL.(2010)." Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations." Crit Care Med 38(6):126-35.

Phillips, DP. Christenfeld, N. Glynn, LM. (1998) " Increase in US medication error deaths between 1983 and 1993" Lancet 28; 351 (9103): 643-4

Plaza, J. Alamo, M.Torres, P. Fuentes, A. López, F. (2010).”Drug interactions and adverse events induced by drugs used in an intensive care unit.” *Rev Med Chil.* 138(4):452-60.

Rafiei, H. Arab, M. Ranjbar, H. Sepehri, GR. Arab, N. Amiri, M. (2012). “The prevalence of potential drug interactions in Intensive Care Units.” *Iranian Journal of Critical Care Nursing* 4(3): 191-196

Rubeiz, GJ. Thill-Baharozian, M. Hardie, D. Carlson, RW. (1993)”Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients”. *Crit Care Med.* 21(2):203-9.

Safavi, M. Honarmand, A. (2007). “Admission hypomagnesemia-impact on mortality or morbidity in critically ill patients. Middle East” *J Anesthesiol.* 19(3):645-60

Sepehri, G. Khazaelli, P.Dabooie, FA. Sepehri, E. Dehghani, MR. (2012).”Prevalence of potential drug interactions in an Iranian general hospital.” *Indian J Pharm Sci*74(1): 75-9.

Sierra, P. Castillo, J. Gómez, M. Sorribes, V. Monterde, J. Castaño, J.(1997).” Potential and real drug interactions in critical care patients.” *Rev EspAnesthesiolReanim.* 44(10):383-7.

Sindhu, MS. Kannan, B.(2013). “Investigating the factors affecting drug-drug interactions” Int J Pharm Sci 4(4): 467-479

Tatro, DS. (2014). Drug interaction facts. First ed. Philadelphia: Facts & Comparisons; p. 1-40

Uijtendaal, EV. Van Harssel, LL.Hugenholtz, GW. Kuck, EM. Zwart-van Rijkom, JE. Cremer, OL. et al (2014).” Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients.” Pharmacotherapy 34(3):213-9.

Voncoach, P. (2009). Drug-Drug interactions in the hospital Basel: sundwesdentscherVerlog Fur HochschulschriftenAG.p. 2-5

پیوست ها

فرم شماره ۱

فرم جمع آوری اطلاعات بیماران ICU

شماره پذیرش: شماره پرونده:

جنس: ☐ زن ☐ مرد سن:

تاریخ بستری: مدت اقامت بیمار در ICU:

علت بستری:

تعداد پزشکان تجویز کننده دارو در ICU:

تخصص پزشکان تجویز کننده دارو در ICU:

نتیجه درمان:

«جدول مربوط به اطلاعات دارو»

ردیف	نام دارو	شکل دارو	دوز دارو	میزان مصرف دارو	روش مصرف دارو	تاریخ شروع	تاریخ قطع

فرم شماره ۲
فرم تداخلات دارویی

شماره پرونده:

شماره پذیرش:

[illegible]

Abstract

Background & Objective:

Drug interactions are preventable medications error that cause increasing risk of hospitalization, duration stay in hospital, cost of treatment, mortality and adverse drug reactions. The objective of this study was to estimate prevalence and pattern of potential drug interactions in Intensive Care Unit (ICU) of Razi Hospital in Qazvin.

Materials & Methods:

In the present retrospective cross-sectional study, the prescriptions of 144 patients admitted to ICU of RAZI hospital of Qazvin were investigated in terms of the number and type of drug interactions, gender, age, number of prescribed drugs, duration of ICU stay and number of prescribing doctors. In order to determine the number and type of drug interactions, a textbook and software of "Drug Interactions Facts" were used. Data analysis was performed by SPSS 20 statistical software with respect to the study objectives using descriptive statistics, independent t-test, mann whttney test and pierson correlation.

Results:

An investigation of 1382 drugs, 618 drug interactions in 80 types were found. Overall in 86% of patients, potential drug interactions were observed. Moderate, delayed and possible interactions with 2 significance score were accounted for the most interaction found. The most observed interaction was between phenytoin & rantidine. Drug interaction prevalence are indicative of a significant correlation between the number of interactions and prescribed medication, length of stay, and number of prescribing doctors.

Conclusion:

Finding obtained the high rate of prevalence of drug interactons in intensive care unit, appears to require more attention to this issue to prevent and manage them. Increasing the knowledge of medical team should be considered seriously.

Key words:

Potential drug interactions, Intensive Care unit, Prevalence and Pattern



**Qazvin university of Medical Sciences
Faculty of Health**

Thesis Submitted for the degree of M.Sc. in MPH

Title:

**Prevalence and pattern of potential drug interactions in Intensive Care Unit of Razi
Hospital in Qazvin in 2013**

Supervisor:

Dr.Marjan Nassiri Asl

By:

Mahsa Kakavand

January 2015